

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID. FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA



ESTUDIO DE LAS INFECCIONES VIRALES RESPIRATORIAS Y
DESARROLLO POSTERIOR DE SIBILANCIAS RECURRENTES EN
UNA COHORTE DE NIÑOS DE LA COMUNIDAD DE MADRID

TESIS DOCTORAL

ADELAIDA FERNÁNDEZ RINCÓN

MADRID, 2017

ESTUDIO DE LAS INFECCIONES VIRALES RESPIRATORIAS Y DESARROLLO POSTERIOR DE SIBILANCIAS RECURRENTES EN UNA COHORTE DE NIÑOS DE LA COMUNIDAD DE MADRID

Dña. Adelaida Fernández Rincón

LUGAR DE PRESENTACIÓN

Universidad Autónoma de Madrid. Facultad de Medicina. Departamento de Pediatría

LUGARES DE INVESTIGACIÓN

Centros de Atención Primaria de Leganés y Fuenlabrada.

Servicio de pediatría del Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés (Madrid)

DIRECTORAS

Dra. Dña. Cristina Calvo Rey y Dra. Dña. María Luz García García

TUTORA

Dra. Dña. Ana Méndez Echevarría

TÍTULO A QUE OPTA

Doctor en Pediatría

FECHA DE PRESENTACIÓN

Curso 2017/2018

“Nunca consideres el estudio como una obligación, sino como una oportunidad para penetrar en el bello y maravilloso mundo del saber.”

Albert Einstein

A mi familia

AGRADECIMIENTOS

- En primer lugar a mis directoras de tesis Cristina Calvo y M^a Luz García, mi agradecimiento infinito por su confianza, dirección y apoyo en este trabajo. Su experiencia, educación y constancia han sido para mi, fuente de motivación y curiosidad durante estos años.
- A mi tutora Ana Méndez por su ayuda y generosidad.
- A Javier por entender mis ausencias, por su paciencia, amor, apoyo y respaldo emocional incondicional.
- A mi hija Clara con todo mi amor.
Tu constante alegría, hace que todo sea más fácil.
- A mi madre por ser capaz cada día de transmitir su bondad, fortaleza y amor sin límites. Ahí quedan esos ánimos "Yo soy... yo puedo".
- A mis hermanos y cuñadas por caminar a mi lado y sonreír aún en la lejanía.
- A Chuler por "siempre estar", a cualquier hora.
- A mi padre y a Nacho presentes cada día en mi corazón.
- A Isabel Aguado por su cariño y apoyo constante.
- A mis compañeros de hospital y amigos, por haber sufrido mis angustias y miedos, por su respaldo, su tolerancia y sus ánimos en los malos momentos.
- No puedo acabar esta sección sin agradecer y decir bien alto que este trabajo no hubiera sido posible sin la colaboración desinteresada de los pacientes y sus familias. Mi gratitud también a todos los pediatras de atención primaria y del hospital, que participaron de forma directa o indirecta en la recogida de datos.

RESUMEN

Introducción

Las infecciones respiratorias agudas virales constituyen las enfermedades infecciosas más frecuentes del ser humano. Asocian una importante morbilidad, representando una carga sanitaria, social y familiar considerable en épocas epidémicas.

En los primeros años de la vida, estas infecciones presentan diversa gravedad clínica siendo la gran mayoría leves y autolimitadas, si bien hasta un 7-13% requieren ingreso hospitalario. También se han documentado detecciones virales en niños asintomáticos, sin que se sepa claramente el significado de estas identificaciones y su posible papel en el desarrollo de sibilancias recurrentes (SR).

Las sibilancias son un síntoma común en la etapa lactante y preescolar y uno de cada tres niños tendrá un episodio de sibilancias antes de cumplir los 3 años, siendo la mayoría relacionadas con infecciones virales. Los agentes etiológicos fundamentales son el virus respiratorio sincitial (VRS) y el rinovirus (HRV), pero la progresiva mejora en las técnicas diagnósticas virológicas de las últimas décadas ha permitido identificar nuevos virus y determinar su implicación en las infecciones respiratorias de la población (metapneumovirus, bocavirus entre otros). Prácticamente todos los virus respiratorios son capaces de desencadenar episodios de sibilancias y típicamente la bronquiolitis (BQL) es el cuadro de dificultad respiratoria de causa viral más importante y frecuente en los primeros meses de vida.

El padecimiento de una BQL por VRS se considera un factor de riesgo independiente en el desarrollo de sibilancias de repetición. La inmensa mayoría de los estudios que han analizado hasta ahora la relación entre las infecciones virales y el desarrollo de SR, se han llevado a cabo en poblaciones seleccionadas, pacientes hospitalizados o con determinados factores de riesgo como antecedentes familiares de asma-atopia.

Postulamos que la diferente gravedad clínica de las infecciones virales, podría tener una correlación con el desarrollo posterior de episodios de sibilancias de repetición.

Objetivos

Analizar la relación existente entre las infecciones respiratorias (IR) víricas de diferente severidad, con el desarrollo posterior de sibilancias recurrentes, en una cohorte de niños no seleccionada, durante los primeros 2 años de vida.

Describir la incidencia y las características clínicas de las infecciones respiratorias virales asintomáticas, leves y graves, evaluando la posible relación entre los diferentes agentes etiológicos, la precocidad de aparición de las infecciones respiratorias y los factores de riesgo ambientales o familiares con el desarrollo de sibilancias de repetición a corto plazo.

Pacientes y métodos

Se realizó un estudio observacional, prospectivo sobre las IR víricas, en una cohorte de niños reclutados en los primeros días de vida. Participaron cinco centros de atención primaria de dos poblaciones de la Comunidad de Madrid. Este trabajo contó con la aprobación de Comité de Ética del Hospital Severo Ochoa y con el de la Gerencia de Atención Primaria (Leganés Madrid).

Fueron incluidos en el estudio todos aquellos recién nacidos entre septiembre de 2012 y agosto de 2013, cuyos padres o tutores aceptaron participar y previa firma del consentimiento informado. Se recogieron datos epidemiológicos familiares y se analizaron todos los episodios de infección respiratoria acontecidos durante los primeros dos años de vida, mediante datos clínicos e identificación de 16 agentes virales en aspirado nasofaríngeo empleando técnicas moleculares. Durante los controles de salud de los niños, que clínicamente estuvieran asintomáticos, se recogieron también muestras de aspirado nasofaríngeo para su posterior análisis.

La presencia de sibilancias recurrentes, fue definida como tres o más episodios de sibilancias excluyendo la bronquiolitis aguda.

El tratamiento estadístico se realizó con el paquete estadístico SPSS, versión 21 (SPSS Inc Chicago IL USA).

Resultados

Participaron en el seguimiento 421 niños (54,9% varones y 45,1% mujeres) siendo la mayoría españoles, 83%. Tuvieron antecedentes de prematuridad únicamente el 1,9% de los niños.

El 44,9% tenía hermanos mayores, conviviendo en el domicilio con una mediana de 3 familiares y rango intercuartílico (IQR) 2-3. Respecto a la predisposición familiar de asma-atopia el 19,5% de las madres, el 29,7 % de los padres y 11,6% de los hermanos tuvieron antecedentes patológicos. El 34,6% de los niños estuvo expuesto a humo de tabaco en el ambiente familiar. Asistió a guardería un 40,4% de los niños y recibió alimentación con lactancia materna el 83,4% de los mismos (60 % durante al menos 6 meses y 40 % menos de 6 meses).

Se identificó al menos un virus en el 91,9% de los niños estudiados, con una mediana de edad de la primera determinación positiva de 2 meses (IQR 1-5), siendo el agente más prevalente el rinovirus en 68,7% de los casos. Existió coinfección viral en el 9,3% de las muestras positivas. La situación clínica de la primera infección fue asintomática en el 64,8% de los casos, infección leve en el 29,4% e infección grave en un 5,7%, siendo el diagnóstico más prevalente infección de vías respiratorias superiores (IVRA) en un 58,5%, seguido de BQL 34,8%.

Padecieron infecciones respiratorias leves un 61,7% de los niños (n=260), mientras que requirieron hospitalización, en al menos una ocasión el 9,5% (n=40) de los niños estudiados.

El diagnóstico más frecuente de las infecciones leves fue IVRA 56,1%; identificando al menos un virus en el 78,9% de los casos y coinfecciones virales en 16,4%; siendo el agente viral más prevalente HRV en un 40,5%, seguido por VRS en 13,1% y parainfluenza (PIV) en 13% de los casos. El número de infecciones ambulatorias por niño fue de 3 (IQR 2-4).

Dentro de las infecciones graves VRS fue el agente causal más frecuente (39,1%), seguido por HRV en un 37,5%. Cursaron con fiebre el 57,4% de las IR graves, asociando hipoxia el 67,1% de ellas. Radiológicamente el 28,2% de los cuadros presentaron alteraciones, siendo tratados con antibióticos el 25% de los episodios. La estancia hospitalaria tuvo una mediana de duración de 5 días (IQR 3-6,3). Requirieron traslado a

Resumen

cuidados intensivos el 12,2% de las IR graves.

Durante los sucesivos controles de salud se recogieron un total de 1597 muestras de aspirado nasofaríngeo, con resultado positivo para al menos un virus en el 33,6% de las mismas (n=537) y coinfecciones en 12,1% (n=194). Predominó de forma evidente HRV (70%), seguido de adenovirus (AdV) 10%, PIV 4,6% y VRS 3%.

El 13% de los niños incluidos (n=55) padeció SR, con una mediana de 4 episodios (IQR 3,5-6). Aunque no se encontraron diferencias significativas en el desarrollo de SR en función de que la infección fuera clasificada como asintomática, leve o grave, si observamos que cuando la manifestación clínica de la infección fue una BQL, el riesgo de sibilancias recurrentes se multiplicó por 7 con respecto al resto de diagnósticos.

Tras analizar los posibles factores de riesgo para desarrollar SR en el análisis estadístico bivariado, se encontraron las siguientes asociaciones: tener hermanos OR 2,8 IC 95% 1,4-5,8 (p= 0,004); tener hermanos con antecedente de asma-atopia OR 2,5 IC 95% 1,2-5,3 (p=0,009), padecer BQL frente a cualquier otro diagnóstico clínico OR 5,5 IC 95% 2,7-10,9 (p≤ 0,001); sufrir una infección sintomática respecto a una asintomática OR 2,4 IC 95% 1,3-4,4 (p= 0,002), presentar la primera infección respiratoria en los primeros 3 meses de vida OR 1,9 IC 95% 1,045-3,7 (p= 0,036) y ser alimentado con lactancia materna al menos 6 meses OR 0,51 IC 95% 0,26-0,98 (p= 0,041).

Se realizó posteriormente el análisis multivariable, observando que padecer una infección respiratoria viral de cualquier gravedad en los primeros 3 meses de vida fue factor de riesgo independiente de desarrollo de SR, con una Odds Ratio ajustada de 2,3 (ORa 2,3 IC 95% 1,1-4,5 p=0,019). Presentar una bronquiolitis aumentó casi 7 veces el riesgo de padecer SR (ORa 6,8 IC 95% 3,3-14,2 p=0,000) y tener hermanos con antecedentes de asma-atopia incrementó 2,6 veces el riesgo de desarrollar SR (ORa 2,6 IC 95% 1,1-5,9 p=0,020).

Otros factores de riesgo modificables como la asistencia a guardería o el tabaquismo familiar no mostraron asociación significativa en nuestra cohorte.

La alimentación con lactancia materna al menos 6 meses demostró una tendencia a la significación, comportándose como posible factor de protección frente al padecimiento

de sibilancias de repetición.

Conclusiones

En nuestra serie padecer una infección respiratoria viral de cualquier gravedad incluida la infección asintomática en los primeros tres meses de vida, así como que esa primera infección fuera una bronquiolitis aguda respecto al resto de diagnósticos clínicos, fueron factores de riesgo independientes de sibilancias recurrentes en los 2 años de seguimiento; tener hermanos con antecedentes de asma-atopia también se asoció de forma independiente al desarrollo de sibilancias de repetición. Por el contrario no observamos relación entre la asistencia a guardería o el tabaquismo familiar ni entre los diferentes agentes virales en infección simple o múltiple y las sibilancias recurrentes.

La alimentación con leche materna durante al menos 6 meses pareció comportarse como factor protector, acercándose a la significación estadística.

Palabras clave

Cohorte de nacimiento, infecciones respiratorias, infecciones virales, infecciones asintomáticas, sibilancias recurrentes, lactantes, virus respiratorio sincitial, rinovirus.

ABSTRACT

Background

Acute respiratory viral infections, make up the most frequent infectious diseases on humans. They associate an important morbidity, representing a huge health, social and familiar burden during epidemics.

During the first years of life, these infections cause a wide range of clinical manifestations being most of them mild or self-limited, although up to 7-13% require hospitalization.

Wheezing are common symptom among infants and toddlers, and one out of three will present one episode before three years of age, most of them related to viral infections. Nevertheless the meaning of respiratory viruses identified in asymptomatic children and its role in the development of recurrent wheezing (RW) is under investigation.

Although respiratory syncytial virus (RSV) and human rhinovirus (HRV) are the most frequent identified agents, the improvement of the molecular techniques for virus detection in the last decades have allowed to identify new viruses and to determine its implication in respiratory infections (human metapneumovirus, bocavirus, etc.)

In fact, all respiratory viruses could be associated to bronchiolitis and wheezing, being the most frequent difficulty breathing condition during the first months of life.

To suffer a bronchiolitis due to RSV is considered an independent risk factor for the development of RW. Most of studies that have analyzed the relationship between viral infections and the appearance of RW, have been carried out on selected hospitalized patients or in populations with concrete risk factors like familiar background of asthma-atopy.

We believe that the different clinical severity of viral infections, might have a relationship with further episodes of RW.

Aims

To analyze the relationship between the severity of viral respiratory infections of different severity and further development of RW, in a cohort of unselected children for their risk factors, during the first two years of life.

Abstract

To describe the incidence and the clinical features of asymptomatic, mild, and severe viral respiratory infections.

To evaluate any possible relationship between the different etiologic agents, the early onset of respiratory infections, and the environmental or familiar risk factors with the development of RW in the short term.

Patients and methods

An observational prospective study on viral respiratory infections was carried out, in a cohort of children recruited in the early days of life; in five different Primary Health Care Centres of two cities of the province of Madrid (Spain). The study was approved by The Medical Ethics Committee of Severo Ochoa Hospital and by the Medical management of primary care unit (Leganés. Madrid)

All infants borne between september 2012 and august 2013 whose parents or legal tutors accepted to participate, were included in the study. Informed consent was given in all cases. Familiar and epidemiologic data were collected. All the episodes of acute respiratory infections that occurred in the first two years of life were analyzed; assessing clinical date and identifying sixteen respiratory viruses by use polymerase chain reaction (PCR) techniques in nasopharyngeal aspirate.

During the follow up, samples of nasopharyngeal aspirate were taken for further analysis in asymptomatic children.

The presence of RW was defined as three or more episodes of wheezing, excluding acute bronchiolitis.

Statistical analysis was carried out whit SPSS, versión 21 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA).

Results

A total of 421 children were included in the study (54.9% males and 45.1% females); 83% were spaniards. Of those 1.9% were premature babies.

We found that 44.9% of all the infants had older siblings living with them at their homes. The median of members of the family at home was 3 (interquartile range IQR 2-4 members).

Abstract

Regarding familiar predisposition to asthma-atopy 19.5% of mothers, 29.7% of fathers and 11.6% of siblings had pathologic backgrounds.

34.6% of children were exposed to tobacco smoke at their homes. 40.4% of children attended to day care and 83.4% of them were breastfed (60% for at least six months and 40 % for less than six months).

At least one virus was identified in 91.9% of the children during the study, with a median age of the first positive identification of 2 months (IQR 1-5 months), being the most common pathogen detected HRV in 68.7% of cases. Multiple viral infections occurred in 9.3% of the positive samples. The clinical situation of the first infection was asymptomatic in 64.8% of cases, mild in 29.4% and severe in 5.7%; being the most common diagnosis upper respiratory tract infection (URTI) in 58.5%, follow by bronchiolitis in 34.8%.

Mild respiratory infection was suffered by 61.7% of the children (n=260), while 9.5% of the whole population of the study needed hospitalization (n=40).

The most frequent diagnosis of mild respiratory infections was URTI in 56.1%. At least one virus was detected in 78.9% of cases and coinfections in 16.4%, being the most prevalent viral agent HRV in 40.5% of cases, followed by RSV in 13.1% and parainfluenza virus in 13% of cases. The number of outpatients infections per child were 3 (IQR 2-4 episodes).

Among severe infections, RSV was the most common pathogen (39.1%), followed by HRV (37.5%). Fever was present in 57.4% of severe infections and hypoxia was associated in 67.1% of episodes. The length of stay at the hospital showed a median of 5 days (IQR 3-6.3).

Pathological radiologic signs were observed in 28.2% of cases and were treated whit antibiotics 25% of them.

Admission at intensive care unit was required in 12.2% of hospitalized patients.

During the follow-up of healthy controls a total of 1597 nasopharyngeal aspirates samples were analyzed. At least one virus was identified in 33.6 % of cases (n=537), and coinfections in 12.1% (n=194). HRV was detected in 70% of samples, followed by adenovirus (AdV) in 10%, parainfluenza 4.6% and RSV in 3%.

Of the total number of patients included in this study, 13% developed RW, whit a

median of 4 episodes (IQR 3.5-6).

Although no significant differences were found in the development of RW regardless the severity of the infection classified as asymptomatic, mild or severe, we observed that when the clinical signs were bronchiolitis, the risk of RW was sevenfold in comparison to others diagnosis.

After the bivariate analysis of the risk factors for the development of RW, we found the following associations: to have siblings OR 2.8 (95% confidence intervals (CI) 1.4-5.8 $p=0.004$); to have siblings with atopic-asthma background OR 2.5 (95% CI 1.2-5.3 $p=0.009$), to suffer bronchiolitis in contrast to any other clinical diagnosis OR 5.5 (95% CI 2.7-10.9 $p \leq 0.001$); symptomatic infection in comparison to asymptomatic OR 2.4 (95% CI 1.3-4.4 $p=0.002$); first respiratory infection in the first 3 months of life OR 1.9 (95% CI 1.045-3.7 $p=0.036$) and breastfeeding for at least 6 months OR 0.51 (95% CI 0.26-0.98 $p=0.041$).

We carried out a multiple logistic regression model, observing that to suffer any viral respiratory infection in the first 3 months of life, was an independent risk factor associated with development of RW (adjusted odds ratio) aOR 2.3 (95% CI 1.1-4.5 $p=0.019$). To undergo a bronchiolitis increased almost seven fold the risk of RW, aOR 6.8 (95%CI 3.3-14.2 $p=0.000$) and to have siblings with atopic-asthma background increased 2.6 times the risk of developing RW aOR 2.6 (95% CI 1.1-5.9 $p=0.020$).

Modifiable risk factors like day care attendance or parent who smoke, didn't show significant association in our cohort. Breastfeeding, for at least 6 months, showed near-significant association with RW, acting possibly as a protection factor against RW.

Conclusions

In our series, to undergo a viral respiratory infection regardless its severity, included asymptomatic infection, in the first 3 months of life, even considering acute bronchiolitis was an independent risk factor for the development of RW in the two years follow-up period.

To have siblings with history of asthma-atopy was also related to RW. On the other

Abstract

hand, we didn't observe association between attendance to day care or family history of smoking or even the different viral agent causing simple or multiple infections with RW.

Breastfeeding for at least 6 months showed near-significant association, and could be a modifiable factor of protection against RW, although the size of our study has not allowed us to prove it.

Key words

Birth cohort, respiratory infections, viral infections, asymptomatic infections, recurrent wheezing, toddlers, respiratory syncytial virus, rhinovirus.

INDICE GENERAL

RESÚMEN	pág:	11-16
ABSTRACT	pág:	17-22
INDICE GENERAL	pág:	23-24
INDICE DETALLADO	pág:	25-30
LISTA DE TABLAS	pág:	31-32
LISTA DE FIGURAS	pág:	33-38
ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS	pág:	39-42
INTRODUCCIÓN	pág:	43-116
OBJETIVOS	pág:	117-120
PACIENTES Y MÉTODOS	pág:	121-136
RESULTADOS	pág:	137-184
DISCUSIÓN	pág:	185-212
CONCLUSIONES	pág:	213-216
BIBLIOGRAFÍA	pág:	217-246
ANEXOS	pág:	247-260

ÍNDICE DETALLADO

I.INTRODUCCIÓN	43
1. INFECCIONES RESPIRATORIAS	45
2. INFECCIÓN RESPIRATORIA DE VÍAS BAJAS	46
3. VIRUS RESPIRATORIOS	47
3.1. VIRUS RESPIRATORIO SINCITAL	47
3.1.1. Epidemiología	48
3.1.2. Patogenia	49
3.1.3. Clínica	50
3.1.4. Diagnóstico	51
3.1.5. Tratamiento	51
3.2. METAPNEUMOVIRUS HUMANO	53
3.2.1. Epidemiología	55
3.2.2. Patogenia	55
3.2.3. Clínica	56
3.2.4. Diagnóstico	56
3.2.5. Tratamiento	57
3.3. RINOVIRUS HUMANO	57
3.3.1. Epidemiología	58
3.3.2. Patogenia	59
3.3.3. Clínica	60
3.3.4. Diagnóstico	61
3.3.5. Tratamiento	61
3.4. BOCAVIRUS HUMANO	61
3.4.1. Epidemiología	62
3.4.2. Patogenia	64
3.4.3. Clínica	64
3.4.4. Diagnóstico	65
3.4.5. Tratamiento	65
3.5. VIRUS DE LA GRIPE: INFLUENZA VIRUS	65
3.5.1. Epidemiología	66
3.5.2. Patogenia	66
3.5.3. Clínica	67
3.5.4. Diagnóstico	68
3.5.5. Tratamiento	68

3.6. VIRUS PARAINFLUENZA	69
3.6.1. Epidemiología	69
3.6.2. Patogenia	70
3.6.3. Clínica	70
3.6.4. Diagnóstico	71
3.6.5. Tratamiento	71
3.7. ADENOVIRUS	71
3.7.1. Epidemiología	72
3.7.2. Patogenia	73
3.7.3. Clínica	74
3.7.4. Diagnóstico	74
3.7.5. Tratamiento	75
3.8. CORONARIVUS	75
3.8.1. Epidemiología	77
3.8.2. Patogenia	78
3.8.3. Clínica	78
3.8.4. Diagnóstico	79
3.8.5. Tratamiento	79
3.9. ENTEROVIRUS	80
3.9.1. Epidemiología	82
3.9.2. Patogenia	82
3.9.3. Clínica	82
3.9.4. Diagnóstico	83
3.9.5. Tratamiento	83
4. COINFECCIONES VIRALES	83
5. INFECCIONES RESPIRATORIAS DE VÍAS ALTAS	85
6. BRONQUIOLITIS	85
6.1. Epidemiología	85
6.2. Etiología	88
6.3. Patogenia	88
6.4. Clínica	90
6.5. Diagnóstico	92
6.6. Diagnóstico Diferencial	93
6.7. Tratamiento	93
6.7.1. Aspiración nasal e hidratación	94
6.7.2. Oxígeno	94
6.7.3. Beta 2 agonistas (salbutamol, adrenalina)	95
6.7.4. Esteroides	96
6.7.5. Antileucotrienos	95

Índice detallado

6.7.6. Terapia respiratoria	96
6.7.7. Solución hipertónica 3%	96
6.7.8. Antibióticos	96
6.7.9. Soporte respiratorio adicional	96
6.7.10. Antivirales	97
6.7.11. Inmunoprofilaxis pasiva	97
6.7.12. El futuro	98
6.8. Prevención	100
7. EPISODIOS DE SIBILANCIAS Y SIBILANCIAS RECURRENTES	100
7.1. Prevalencia	101
7.2. Tipos de sibilancias	102
7.3. Índice predictivo de asma	105
7.4. Etiología de las sibilancias recurrentes	107
7.5. Fisiopatología de las sibilancias recurrentes	108
7.6. Diagnóstico diferencial de las sibilancias recurrentes	110
7.7. Tratamiento de las sibilancias episódicas virales	111
7.8. Relación entre virus y sibilancias recurrentes	111
7.8.1. VRS y sibilancias recurrentes	112
7.8.2. Rinovirus y sibilancias recurrentes	112
7.8.3. Metapneumovirus y sibilancias recurrentes	114
7.8.4. Bocavirus y sibilancias recurrentes	114
8. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	115
9. HIPÓTESIS	116
II. OBJETIVOS	117
1. Objetivo principal	119
2. Objetivos secundarios	119
III. PACIENTES Y MÉTODOS	121
1. DISEÑO DEL ESTUDIO	123
2. AMBITO DEL ESTUDIO	123
3. SUJETOS DEL ESTUDIO	126

4.	RECOGIDA DE DATOS CLÍNICOS Y MUESTRAS	127
4.1	Definiciones	127
4.2	Criterios y datos clínicos de infección respiratoria	129
4.3	Recogida de datos clínicos y muestras	129
5	ESTUDIO VIROLÓGICO	130
5.1	Extracción de ácidos nucleicos	130
5.2	Reacción en cadena de polimerasa	131
6	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	131
7	VARIABLES	
7.1	Variable principal del estudio (dependiente)	132
7.2	Variables relacionadas (independientes)	133
7.2.1	Recogidas en los controles de salud	133
7.2.1.1	Al inicio del estudio	133
7.2.1.2	Durante el seguimiento en las revisiones de salud	134
7.2.1.3	Al finalizar el estudio	134
7.2.2	Recogidas durante las infecciones ambulatorias	134
7.2.3	Recogidas durante las infecciones hospitalizadas	135
IV. RESULTADOS		137
1.	Descripción general de los pacientes incluidos	139
2.	Características epidemiológicas	139
2.1.	Género y Edad	139
2.2.	Características de la familia	140
2.3.	Antecedentes de patología familiar	141
2.4.	Exposición a tabaco	142
2.5.	Asistencia a guardería	144
2.6.	Lactancia materna	144
2.7.	Prematuridad	145
3.	Infecciones virales	145
3.1	Edad y resultado de la primera identificación viral positiva	145
3.2	Coinfección viral en la primera identificación viral positiva	146
3.3	Situación clínica en la primera identificación viral positiva	146
3.4	Diagnósticos clínicos coincidiendo con la primera determinación viral positiva	148

4.	Infecciones asintomáticas en los controles de salud	148
4.1	Identificaciones virales	148
5.	Infecciones leves ambulatorias	152
5.1	Epidemiología	152
5.2	Características clínicas	153
5.2.1	Pruebas diagnósticas	153
5.3	Diagnóstico clínico	153
5.4	Análisis virológico	154
6.	Infecciones graves hospitalizadas	155
6.1	Descripción de los pacientes	156
6.2	Descripción de los episodios	156
6.3	Características clínicas	158
6.3.1	Pruebas diagnósticas	159
6.3.2	Tratamiento hospitalario	160
6.4	Diagnóstico clínico	161
6.5	Detección viral	162
7.	Bronquiolitis aguda	164
8.	Tratamiento durante el seguimiento	165
9.	Desarrollo de sibilancias recurrentes	166
9.1	Análisis de los factores de riesgo de sibilancias recurrentes.	
	Análisis bivariado	166
9.1.1	Género	166
9.1.2	Hermanos	166
9.1.3	Número de convivientes en domicilio	167
9.1.4	Convivientes > 65 años	167
9.1.5	País de procedencia de los progenitores	168
9.1.6	Nivel de estudios de los padres	168
9.1.7	Antecedentes médicos familiares	169
9.1.8	Fumadores en domicilio	170
9.1.9	Asistencia a Guardería	171
9.1.10	Lactancia Materna	171
9.1.11	Primera identificación viral positiva	172
9.1.11.1	Edad	172

Índice detallado

9.1.11.2	Agente viral identificado	175
9.1.11.3	Situación clínica	176
9.1.11.4	Juicio diagnóstico	177
9.1.12	Antecedentes de Prematuridad	179
9.1.13	Variables asociadas con el desarrollo de sibilancias recurrentes tras análisis bivariado	180
9.2	Análisis multivariable	181
10.	Tratamiento de mantenimiento en pacientes con sibilancias recurrentes	182
11.	Tratamiento con Palivizumab	183
V.	DISCUSION	185
1.	Infecciones respiratorias	187
2.	Infecciones ambulatorias	187
3.	Infecciones hospitalizadas	190
4.	Sibilancias recurrentes	197
5.	Factores de riesgo de sibilancias recurrentes	200
VI.	CONCLUSIONES	213
VII.	BIBLIOGRAFÍA	217
VIII.	ANEXOS	247
	Anexo 1: Cuestionario epidemiológico inicial	249
	Anexo 2: Recogida de datos en infecciones respiratorias leves	251
	Anexo 3: Recogida de datos en infecciones respiratorias graves.....	253
	Anexo 4: Evaluación del Comité de Ética de la Investigación y de bienestar animal del Instituto de Salud Carlos III	254
	Anexo 5: Informe del Comité de Ética del Hospital Severo Ochoa	255
	Anexo 6: Publicaciones	256

LISTA DE TABLAS

Tabla 1	Escala de Wood-Downes modificada por Ferrés	93
Tabla 2	Criterios de ingreso hospitalario y en Unidades de Cuidados Intensivos	94
Tabla 3	Diagnóstico diferencial de la bronquiolitis	95
Tabla 4	Características de los patrones de sibilancias	104
Tabla 5	Índice predictivo de asma	106
Tabla 6	Índice predictivo de asma según Castro Rodríguez	106
Tabla 7	Diagnóstico diferencial de los episodios de sibilancias	110
Tabla 8	Población adscrita a los centros de salud participantes en el estudio	125
Tabla 9	Criterios de infección respiratoria	129
Tabla 10	Muestras de aspirados nasofaríngeos en los controles de salud	149
Tabla 11	Resultados virológicos en controles de salud. Frecuencias	152
Tabla 12	Variables asociadas con el desarrollo de SR tras análisis bivariado	180
Tabla 13	Factores de riesgo de desarrollo de sibilancias recurrentes en el análisis multivariable	181

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Causas de mortalidad infantil en menores de 5 años de edad	46
Figura 2	Virus respiratorio sincitial	48
Figura 3	Familia Paramixoviridae	54
Figura 4	Metapneumovirus humano	54
Figura 5	Rinovirus	58
Figura 6	Patogénesis del catarro común	60
Figura 7	Familia Parvoviridae	62
Figura 8	Bocavirus humano	62
Figura 9	Virus influenza tipo A	65
Figura 10	Virus Parainfluenza	69
Figura 11	Adenovirus	72
Figura 12	Familia Coronaviridae	76
Figura 13	Coronavirus humano	77
Figura 14	Enterovirus	80
Figura 15	Distribución mensual de infecciones respiratorias	87
Figura 16	Etiología de la Bronquiolitis aguda	90
Figura 17	Fisiopatología de la bronquiolitis viral	91
Figura 18	Progresión de los síntomas de la bronquiolitis aguda	92
Figura 19	Prevalencia de sibilancias recurrentes durante el primer año de vida en centros Europeos y Latinoamericanos.	102
Figura 20	Patrones de Sibilancias	104
Figura 21	Etiología de sibilancias recurrentes	107

Lista de figuras

Figura 22	Cascada de inflamación en asma alérgica	109
Figura 23	Distribución de los pacientes por género	139
Figura 24	Edad de inclusión de los pacientes en el estudio	140
Figura 25	Número de hermanos de los pacientes	140
Figura 26	Número de convivientes en el domicilio familiar	141
Figura 27	País de procedencia de los padres	141
Figura 28	Nivel de estudios de los padres	142
Figura 29	Antecedentes patológicos de los padres	142
Figura 30	Patología de los hermanos	143
Figura 31	Hábito tabáquico de los padres	143
Figura 32	Asistencia a guardería	144
Figura 33	Tipo de lactancia durante el seguimiento	144
Figura 34	Resultado de primera identificación viral positiva	145
Figura 35	Resultado virológico primera muestra positiva	146
Figura 36	Situación clínica primera muestra positiva	147
Figura 37	Edad en la primera identificación positiva	147
Figura 38	Juicio clínico en primera muestra positiva	148
Figura 39	Resultados positivos y coinfecciones en aspirados nasofaríngeos en los controles de salud	150
Figura 40	Determinación de rinovirus en los controles de salud	150
Figura 41	Determinación de virus respiratorios en los controles de salud	152

Lista de figuras

Figura 42	Número de episodios infección leve	152
Figura 43	Síntomas clínicos en infección leve	153
Figura 44	Diagnósticos finales de infecciones leves	154
Figura 45	Detección viral en infecciones leves	154
Figura 46	Frecuencia relativa de virus respiratorios en infecciones leves	155
Figura 47	Pacientes con infección grave durante el estudio	155
Figura 48	Edad global al ingreso en infecciones graves	157
Figura 49	Edad en episodios de infección grave	157
Figura 50	Distribución por edades de ingresos hospitalarios	158
Figura 51	Duración de los ingresos	158
Figura 52	Fiebre e hipoxemia en infecciones graves	159
Figura 53	Radiografía torácica y resultado en infecciones graves	159
Figura 54	Diagnóstico de infecciones graves	161
Figura 55	Resultado virológico en infecciones graves	162
Figura 56	Virus respiratorios en infecciones graves	163
Figura 57	Edad de los pacientes en el momento de padecer la bronquiolitis aguda	164
Figura 58	Tratamiento de mantenimiento durante el estudio	165
Figura 59	Desarrollo de sibilancias de repetición por género	166
Figura 60	Desarrollo de sibilancias recurrentes según la existencia de hermanos en el domicilio	167

Lista de figuras

Figura 61	Desarrollo de sibilancias recurrentes según el número de convivientes en el domicilio	167
Figura 62	Desarrollo de sibilancias recurrentes según el país de origen de los padres	168
Figura 63	Desarrollo de sibilancias recurrentes según el nivel de estudios de los padres	169
Figura 64	Desarrollo de sibilancias recurrentes según los antecedentes patológicos de los padres	169
Figura 65	Desarrollo de sibilancias recurrentes según los antecedentes patológicos de los hermanos	170
Figura 66	Desarrollo de sibilancias recurrentes en función del tabaquismo de los padres	171
Figura 67	Desarrollo de sibilancias recurrentes según la duración de la lactancia materna.	172
Figura 68	Distribución etaria de los pacientes que desarrollan sibilancias recurrentes, según la situación clínica en la primera determinación viral positiva	173
Figura 69	Desarrollo de sibilancias recurrentes según la edad de la primera determinación viral positiva.	173
Figura 70	Desarrollo de sibilancias recurrentes según la situación clínica en la primera infección viral en niños hasta los 3 meses de edad	174
Figura 71	Desarrollo de SR tras la primera infección viral simple o múltiple	175
Figura 72	Desarrollo de SR según el agente viral responsable de la primera infección respiratoria	176

Lista de figuras

Figura 73	Desarrollo de sibilancias recurrentes según la clínica de la primera infección viral.	177
Figura 74	Desarrollo de sibilancias recurrentes según el diagnóstico clínico de la primera infección viral	178
Figura 75	Comparativa del desarrollo de sibilancias recurrentes según el diagnóstico final del primer aislamiento viral positivo entre bronquiolitis y otros diagnósticos clínicos.	179
Figura 76	Desarrollo de SR según edad gestacional al nacimiento.	179
Figura 77	Medicación basal de los pacientes que desarrollaron sibilancias recurrentes.	182

ABREVIATURAS Y SIMBOLOS

ADN/DNA	Acido desoxiribonucleico
AdV	Adenovirus
ANF	Aspirado nasofaríngeo
ARN/RNA	Acido ribonucleico
BIPAP	Bilevel positive airway pressure/Presión positiva en dos niveles (inspiratorio y espiratorio) durante la respiración
BoV	Bocavirus
BQL	Bronquiolitis
C.S	Centro de salud.
CoV	Coronavirus
CPAP	Continuous positive airway pressure/Presión positiva continua en la vía respiratoria
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay. Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas
ERC	European Respiratory Society/Sociedad Europea de Respiratorio
Estudio FIVE	Estudio de Factores predisponentes de Ingreso hospitalario por Virus respiratorio sincitial en menores de 5 años en España
EV	Enterovirus
FDA	Food and Drug Administration/ Agencia de regulación de medicamentos y alimentos de Estados Unidos

Abreviaturas y símbolos

FNT- α	Factor de necrosis tumoral alfa
FLU	Virus influenza
hMPV	Metapneumovirus humano
HRV	Rinovirus humano
IFN	Interferón
IFN- γ	Interferón-gamma
Ig A	Inmunoglobulina A
Il-1, Il-6, Il-8	Interleucinas 1, 6, 8
IQR	Rango intercuartílico
IVRA	Infección del tracto respiratorio superior
IVRI	Infección del tracto respiratorio inferior
LLCMK2	Línea celular heteroploide de cultivo viral (riñón de mono Rhesus)
LM	Lactancia materna
MERS-CoV.....	Síndrome respiratorio de Oriente medio asociado a CoV
μ L	Microlitro
OMS/WHO	Organización Mundial de la Salud/ World Health Organization
OR	Odds ratio
ORa	Odds ratio ajustada
O ₂	Oxígeno
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
PIV	Virus parainfluenza
PMN _s	Polimorfonucleares

Abreviaturas y símbolos

PTCR	Proteína C reactiva
RT-PCR	Transcripción inversa y reacción en cadena de la polimerasa
SARS-CoV	Síndrome respiratorio agudo grave asociado a CoV
Sat O ₂	Saturación transcutánea de oxihemoglobina
SR	Sibilancias recurrentes
UCIP	Unidad de cuidados intensivos pediátricos
UNICEF	Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia
VRS	Virus respiratorio sincitial
<	Menor
>	Mayor
≤	menor o igual
≥	mayor o igual
2 ^{rias}	Secundarias

I. INTRODUCCIÓN

INFECCIONES RESPIRATORIAS

Cada año, cientos de millones de pacientes a nivel mundial sufren infecciones del tracto respiratorio, siendo la mayoría de los casos producidos por virus. Suele tratarse de trastornos leves aunque representan la principal causa de consulta médica y de absentismo escolar/laboral. El resfriado común constituye una de las enfermedades más frecuentes.

Los agentes etiológicos principales son rinovirus humano (HRV), coronavirus (CoV), metapneumovirus humano (hMPV), adenovirus (AdV), virus influenza (FLU), parainfluenza (PIV) 1,2,3,4 y virus respiratorio sincitial (VRS), que causan un amplio espectro de manifestaciones clínicas como son infecciones respiratorias altas y bajas, otitis media aguda y sinusitis, entre otras. Desafortunadamente, la etiología permanece indeterminada en más de 50% de los casos¹.

Con el advenimiento de la detección molecular y las técnicas de genotipado ha aumentado el reconocimiento de nuevos virus no identificados previamente², como rinovirus humano especie C (HRV-C), adenovirus tipo 14 (AdV-14), bocavirus humano (BoV), coronavirus responsable del Síndrome respiratorio de oriente medio (MERS-CoV) y coronavirus SARS-CoV responsable del Síndrome respiratorio agudo grave³.

Las infecciones respiratorias (IR) dan lugar a elevada morbilidad e incluso mortalidad, especialmente en países en vías de desarrollo. Según datos de la World Health Organization⁴ (WHO) a nivel mundial suponen la segunda causa de mortalidad en niños menores de 5 años (Figura 1), constituyendo un problema de salud pública, con un impacto económico notable. Aproximadamente mueren 6,6 millones de niños menores de 5 años al año, siendo la etiología principal la neumonía (1,3 millones de muertes)⁵.

En Estados Unidos se estima que el coste de las infecciones respiratorias, descartando las producidas por virus influenza, es de 40 billones de dólares/año⁶.

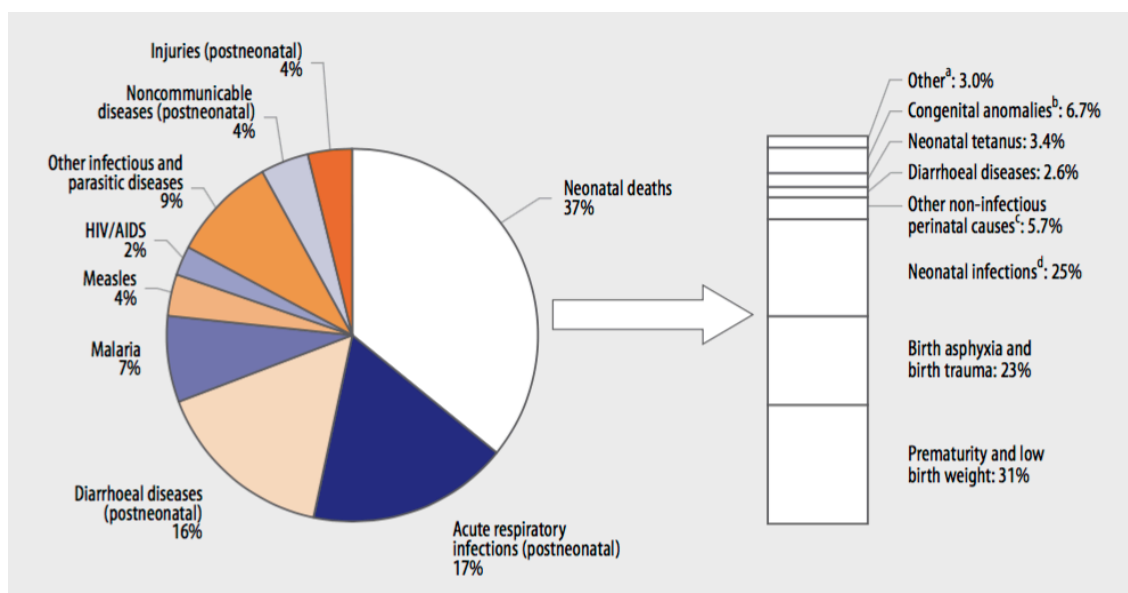


Figura 1. Distribución de las causas de mortalidad infantil en menores de 5 años de edad, 2004. HIV/AIDS: SIDA. Tomado de http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004update_full.pdf?ua=1

INFECCIÓN RESPIRATORIA DE VÍAS BAJAS

Las infecciones respiratorias agudas del tracto inferior (IVRI) son muy frecuentes en la infancia, especialmente en la infancia temprana.

La prevalencia estimada en los tres primeros años de vida según datos de la cohorte Tucson (Tucson Children Respiratory Study)⁷ es de 32%, 17,2% y 12% respectivamente. Fundamentalmente asociada a VRS, aunque en un número considerable de casos por múltiples agentes etiológicos (rinovirus, bocavirus, adenovirus, metapneumovirus humano, influenza, parainfluenza, coronavirus y enterovirus).

Los principales síndromes clínicos son:

1. *Bronquiolitis* (BQL) que cursa con dificultad respiratoria y crepitantes o sibilancias espiratorias a la auscultación en un niño menor de 24 meses con un cuadro catarral previo⁸, polipnea y fiebre en grado variable. Radiológicamente la placa de tórax puede presentar atrapamiento aéreo y engrosamientos peribroncovasculares, asociando infiltrado pulmonar en algunos casos.

2. Los siguientes episodios de dificultad respiratoria y sibilancias se identifican como *sibilancias recurrentes*.
3. Los episodios de *laringotraqueobronquitis* asocian disnea inspiratoria, tos a menudo crupal y sibilancias.
4. *Neumonía*: casi siempre cursa con fiebre y en la auscultación con estertores crepitantes. Radiológicamente se aprecian infiltrados focales o condensación lobar. Las recomendaciones actuales de las Sociedades de Infectología Pediátrica y Neumología Infantil, en especial para lactantes, no consideran diagnóstico de neumonía si se objetivan engrosamientos peribronquiales, áreas múltiples de atelectasias o infiltrados parcheados de pequeño tamaño, salvo que se acompañen de derrame pleural⁹.

VIRUS RESPIRATORIOS

VIRUS RESPIRATORIO SINCITAL (VRS)

El virus respiratorio sincital, es un mixovirus ARN de cadena sencilla y tamaño grande 150-300 nm, que pertenece a la familia *Paramyxoviridae*, género *Pneumovirus*.

Su nombre deriva de la capacidad de formar “sincitios” por efecto citopático en el cultivo celular.

Su genoma incluido dentro de la cápside helicoidal codifica hasta 10 proteínas, las más importantes son (Figura 2):

1. Proteína G: glicoproteína implicada en la adhesión del virus a la membrana celular (al reconocer el receptor celular).
2. Proteína F: responsable de la penetración en la célula (por fusión de la cubierta lipídica viral con la membrana celular) y de la formación de “sincitios” (originados por la unión entre sí de masas protoplasmáticas con núcleos celulares en su interior, tras la destrucción de las células del huésped por la acción del VRS); estos sincitios constituyen la principal lesión anatomopatológica relacionada con este virus.

Introducción

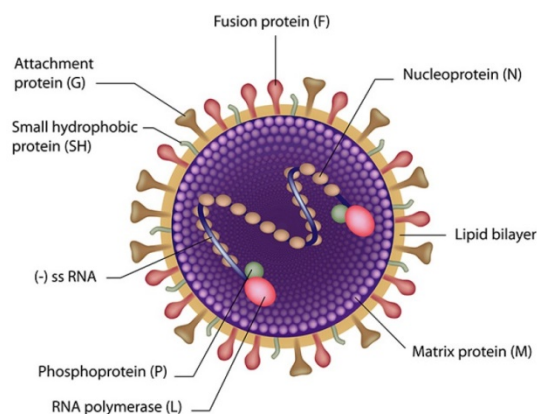


Figura 2. Virus respiratorio sincitial. Envuelta lipídica. Glucoproteínas de superficie. Tomado de <http://www.biggiesboxers.com/respiratory-syncytial-virus-causes-symptoms-and-treatments/>

Se distinguen dos grandes grupos VRS-A y VRS-B atendiendo a variaciones antigénicas y genéticas. El cuadro clínico es indistinguible, estando en debate si las infecciones VRS-A pueden cursar con mayor gravedad^{10,11}. Existen variaciones antigénicas entre cepas VRS, con una diversidad importante de la proteína G entre los grupos (la proteína F suele permanecer conservada entre cepas).

Estas glucoproteínas inducen la síntesis de anticuerpos neutralizantes.

Epidemiología

El VRS con una distribución universal, presenta epidemias anuales sobre todo en meses fríos entre finales del otoño, invierno y principios de la primavera (unos 5 meses de duración) en el hemisferio norte¹².

La infección primaria ocurre en los primeros meses de vida. El 50% de los niños se ha infectado en el primer año de edad (hasta un 20% sufren algún episodio de sibilancias) y prácticamente el 100% de los niños ha tenido una infección por VRS a los 3 años de edad, siendo comunes las reinfecciones¹³.

El VRS es el agente causal más importante de infección de vía respiratoria inferior en lactantes y menores de 2 ó 3 años, siendo responsable del 70-80% de los cuadros de BQL, bronquitis y neumonías en niños de corta edad¹⁴.

A nivel mundial el VRS es responsable de entre 2,8 y 4,3 millones de hospitalizaciones en pacientes menores de 5 años de edad, con una mortalidad de entre 66.000 y

199.000 niños (fundamentalmente en países en vías de desarrollo)¹⁵, constituyendo a nivel mundial la segunda causa de mortalidad infantil, por detrás de la malaria (si se excluye el período neonatal)¹⁶.

En España, la frecuencia de ingreso por infecciones respiratorias por VRS se sitúa entre 1,4-2,5%¹⁷. Los factores de riesgo de hospitalización son bien conocidos e incluyen pacientes menores de 2-3 meses, prematuridad, presencia de enfermedad pulmonar crónica y/o patología de base, fundamentalmente cardiopatías y enfermedades neuromusculares¹⁸.

Según datos del estudio nacional FIVE (multicéntrico, prospectivo, observacional en 26 hospitales de todas las comunidades autónomas españolas), los pacientes mayores de 2 años de edad con una patología subyacente (respiratoria, cardiológica, neurológica) tienen 8,7 veces más probabilidad de ingreso hospitalario asociado a infección por VRS que los niños de menor edad¹⁹. La duración de la estancia hospitalaria es mayor cuando la BQL está producida por VRS que cuando el agente etiológico es rinovirus u otro virus respiratorio²⁰.

Factores predictores de mayor duración del ingreso son edad < 2 meses, prematuridad < 32 semanas, distrés respiratorio grave, saturación transcutánea de oxihemoglobina (Sat O₂) < 90% e ingreso que precise cuidados intensivos (UCIP)²⁰.

En un estudio reciente español, Ramos Fernández *et al*²¹ valoraron 695 lactantes menores de 6 meses de edad sin patología de base, ingresados en UCIP por BQL por VRS. El género masculino (OR 4,27), la edad postconcepcional (OR 0,76), la escala de severidad de la BQL aguda ESBA²² (OR 1,58) y la ingesta inferior al 50% (OR 12,4) así como la existencia de coinfección bacteriana grave asociada (OR 5,04) o la historia de apneas previas al ingreso (OR 25,5%) fueron factores de riesgo independientes de evolución grave (necesidad de ventilación mecánica invasiva o no invasiva).

Patogenia

El VRS es altamente contagioso, se transmite por gotitas procedentes de las vías respiratorias, secreciones respiratorias de una persona infectada, o por contacto directo con fómites contaminados por el virus. Puede sobrevivir en superficies (juguetes,

Introducción

encimeras, estetoscopios, cubiertos) por más de 6 horas y en las manos del personal que atiende al enfermo hasta 30 minutos después el contacto. Es por ello que la transmisión en domicilios, escuelas y a nivel hospitalario sea muy frecuente^{23,24}.

El período de incubación es de 3-7 días¹³ y tras una infección la eliminación del virus es variable entre 3 días y varias semanas (como ocurre en el caso de los lactantes pequeños con cargas virales altas).

Cuando el virus entra en contacto con el epitelio de la mucosa nasal genera un efecto citopático local y desencadena una respuesta inflamatoria patológica en el tracto respiratorio que constituye el cuadro clínico de la bronquiolitis.

Tras una infección por VRS la respuesta inmune que se produce es poco intensa y de corta duración, fundamentalmente a expensas de anticuerpos inmunoglobulina A (Ig A) en la mucosa respiratoria. Es por esto, que el paciente puede sufrir reinfecciones a lo largo de la vida (tanto en la infancia como en la edad adulta) aunque cada vez más leves. En preescolares la tasa de reinfección es del 40-70%, siendo del 20% en escolares, adolescentes y adultos. Hasta un 10% de los niños con una infección por VRS, se reinfectan en los días o semanas posteriores a la infección primaria²⁵

Existe cierta evidencia de que la alteración de la función pulmonar y la predisposición genética juegan un papel fundamental en la bronquiolitis por VRS en pacientes nacidos a término y en pacientes prematuros¹⁶.

Clínica

Puede cursar con cuadros de infección respiratoria alta (IRVA) banales e incluso inaparentes (detectables solo por serología). El VRS produce síndromes clínicos de tracto respiratorio superior (otitis media aguda) e inferior siendo la BQL la más característica (y el cuadro principal en menores de 12 meses de edad).

También es responsable de neumonías, reagudizaciones asmáticas y sibilancias inducidas por virus.

Los factores de riesgo para desarrollar formas graves de infección por VRS son la prematuridad, cardiopatías congénitas fundamentalmente las que cursan con

hipertensión pulmonar, neumopatías, inmunodepresión, edad menor de 6 meses de edad y ambiente familiar desfavorable socialmente ²⁶.

Diagnóstico

Existen métodos de diagnóstico rápido en secreciones respiratorias (recogidas por aspirado nasofaríngeo), basados en inmunofluorescencia y en inmunoensayo enzimático (ELISA), con una sensibilidad del 70-90% y especificidad mayor del 90% en condiciones ideales (época epidémica y entre 1-4 días de la enfermedad)²⁷. Aunque el cultivo celular viral ha sido el estándar de oro en el diagnóstico, precisa más tiempo para obtener el resultado (entre 5-7 días)²⁸ y ha sido desplazado por las técnicas rápidas en la cabecera del paciente y por las técnicas de diagnóstico molecular en el laboratorio.

No están indicados estos métodos rápidos de forma rutinaria en todos los pacientes^{29,30}, únicamente en aquellos lactantes en los que el ingreso hospitalario, la necesidad de instaurar tratamiento antibiótico o la realización de otros procedimientos, el test diagnóstico pueda resultar decisivo.

Es muy recomendable realizarlos en los lactantes que van a ingresar para tomar las medidas de precaución de la transmisión necesarias.

La sensibilidad de la serología sanguínea en niños pequeños es baja y no tiene interés en la clínica, únicamente en estudios seroepidemiológicos²⁸.

La determinación de RT-PCR (transcripción inversa y reacción en cadena de la polimerasa) para VRS en aspirado nasofaríngeo, suele formar parte de paneles respiratorios múltiples (sistemas automatizados de PCR múltiples)³¹ y son útiles para aumentar la capacidad diagnóstica, al realizar el diagnóstico de múltiples patógenos y coinfecciones.

Tratamiento

El tratamiento fundamental de la infección respiratoria viral es sintomático, realizando soporte del cuadro respiratorio (oxigenoterapia, hidratación, y en casos necesarios ventilación mecánica invasiva o no invasiva). A diferencia de otros virus, la sobreinfección bacteriana es poco frecuente (< 1,6%) por lo que no suele ser necesario añadir antibioterapia empírica³⁰.

Introducción

Se ensayó la ribavirina nebulizada (nucleósido sintético con efecto viroestático), con actividad in vitro frente al VRS, pero con resultados discordantes en la infección ya establecida. Su elevado precio y los efectos secundarios, así como riesgo para el personal sanitario (teratogenicidad) hacen que hoy en día se encuentre en desuso siendo reservada para casos concretos de pacientes inmunodeprimidos³⁰.

Dado que la inmunidad frente al VRS es poco intensa y depende de la existencia de anticuerpos en la mucosa respiratoria, la preparación de vacunas frente al VRS es difícil. A esto se añade la facilidad de reinfecciones por VRS y la edad de los pacientes de mayor riesgo (en los cuales aún persisten anticuerpos maternos que neutralizarían la acción de la vacuna). Hasta la fecha, hay varias líneas de investigación en este sentido, pero aún no existe una vacuna eficaz que prevenga las infecciones por VRS a pesar de la alta carga asistencial y la gran morbilidad que ocasiona.

Se dispone de inmunoterapia pasiva con anticuerpos monoclonales murinos humanizados, específicos frente a la glicoproteína F del VRS, palivizumab (Synagis®) que se ha mostrado eficaz en controlar la morbilidad de la infección por VRS, pero actualmente se administra solo a pacientes de alto riesgo^{29,30,32,33} (grandes prematuros con patología broncopulmonar grave, niños con cardiopatías congénitas complejas entre otros) durante la época epidémica del VRS (entre noviembre y marzo).

Previamente al empleo del palivizumab se observó disminución de la hospitalización y de los días de estancia hospitalaria en la población de riesgo para infección por VRS, con el empleo de la gammaglobulina hiperinmune (Respigam) (Respiratory Syncytial Virus Immune Globuline) pero presentaba inconvenientes y limitaciones por los riesgos de administrar un hemoderivado, sobrecarga de volumen por vía intravenosa y a nivel inmunogénico por la repercusión en el calendario vacunal de los niños^{34,35}.

Son fundamentales las medidas de prevención de la infección en los niños de riesgo y extremar las medidas higiénicas para evitar la transmisión familiar, escolar y nosocomial^{29,30}.

METAPNEUMOVIRUS HUMANO (hMPV)

Los avances en las técnicas diagnósticas virológicas han permitido la identificación de patógenos previamente desconocidos como es el caso del metapneumovirus humano.

Reconocido por primera vez en Holanda en 2001 por Bernardette Van der Hoogen, identificado como un agente etiológico en BQL, comparte muchas características con el VRS³⁶.

De forma retrospectiva se analizó el suero de pacientes de finales del año 1950 demostrando la presencia de anticuerpos frente al hMPV lo que hablaría a favor de la libre circulación de este “nuevo virus” 50 años antes de su identificación.

Willians *et al.*³⁷ encontraron de forma retrospectiva en muestras respiratorias congeladas de niños a lo largo de 20 años, la positividad a hMPV en el 20% de los niños con IVRI y 5% de las IRVA en pacientes negativos para otros virus. Refirieron coinfección con otros virus en el 4% de los casos.

Se trata de un virus ARN de cadena simple y polaridad negativa³⁸ clasificado dentro de los paramixovirus, que incluyen dos subfamilias *Paramixovirinae* y *Pneumovirinae*. *Pneumovirinae* a su vez se subdivide en género *Pneumovirus* (cuyo representante fundamental es el VRS) y género *Metapneumovirus* (incluyendo metapneumovirus humano (hMPV) y metapneumovirus aviar (aMPV) con similitud genómica, pero que únicamente provoca infecciones en aves) (Figura 3).

Introducción

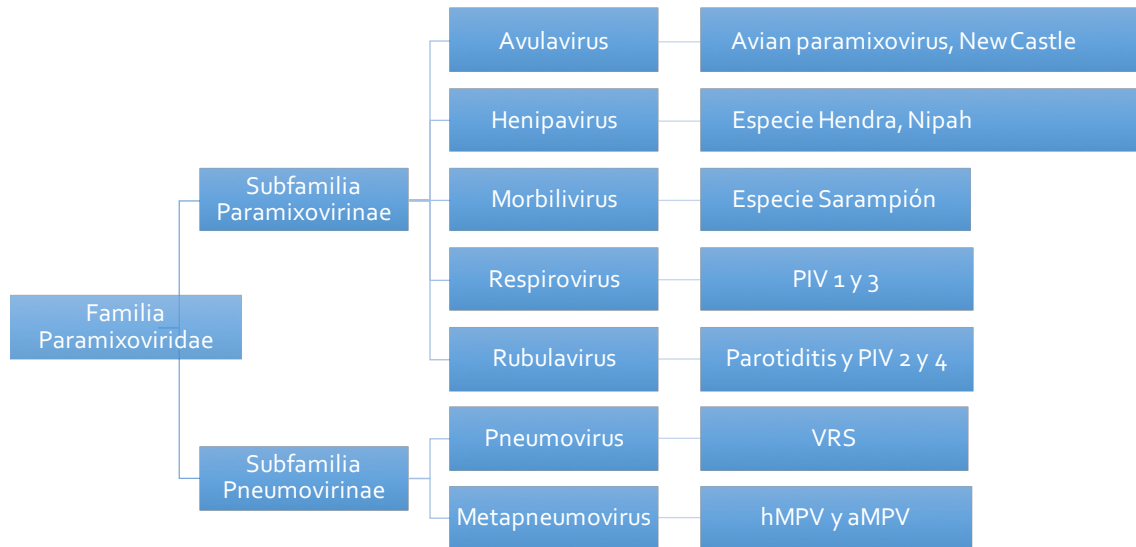


Figura 3. Familia *Paramixoviridae*

Morfológicamente indistinguible del VRS, el metapneumovirus únicamente se diferencia del pneumovirus por la ausencia de dos proteínas no estructurales NS1 y NS2 y un orden genético diferente (Figura 4).

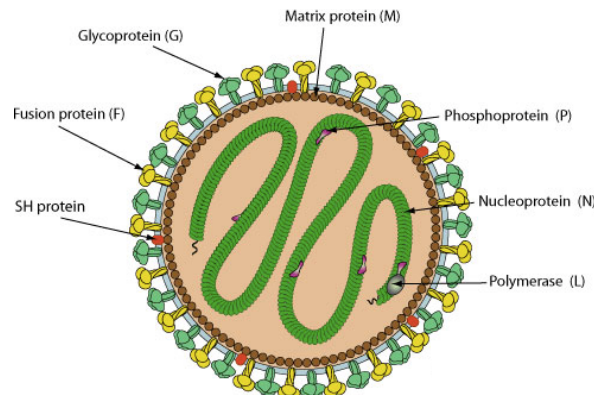


Figura 4. Metapneumovirus humano. Tomado de http://education.expasy.org/images/Metapneumovirus_virion.jpg

Existen al menos 2 especies de hMPV (A y B), cada una de las cuales se subdivide en subgrupos 1 y 2 (designados A1, A2, B1, y B2)³⁹.

Epidemiología

Desde su descubrimiento se han descrito casos en todos los continentes. Las infecciones tienen un patrón estacional, fundamentalmente al final del invierno (en el hemisferio norte aparece en el período comprendido entre diciembre-abril)⁴⁰ y principios de la primavera, con circulación de los 4 subtipos en la misma estación³⁹.

En España aparece típicamente tras la epidemia de VRS, entre febrero y abril^{41,42}.

Está implicado en infecciones respiratorias en la edad pediátrica (fundamentalmente lactantes y niños pequeños, con un pico de edad entre los 5 y los 22 meses) y en adultos. Cursa con mayor gravedad en menores de 2 años y en pacientes inmunocomprometidos⁴³. Característicamente afecta a niños mayores que los infectados por VRS y más jóvenes que los asociados a virus influenza^{44,45}.

Estudios de seroprevalencia muestran que más del 90% de los niños por debajo de los 5 años de edad presentan positividad a hMPV⁴⁶.

Aunque varía según las temporadas epidémicas, su frecuencia relativa oscila a nivel mundial entre el 2-21% de las infecciones respiratorias⁴⁷ y concretamente en nuestro medio es responsable del 5,5% de las infecciones que requieren hospitalización en menores de 14 años de edad, situándose como el sexto agente (por detrás de VRS, HRV, AdV, BoV y PIV)⁴⁸.

Patogenia

Los huéspedes conocidos del hMPV son los humanos y la transmisibilidad del virus se produce de persona-persona a través de gotitas formadas en las vías respiratorias. Se ha documentado también la transmisión nosocomial⁴⁹ por lo que el aislamiento de contacto y la higiene de manos son importantes para evitar la diseminación.

El período de incubación son 5 o 6 días.

La replicación viral se produce en vías respiratorias superiores e inferiores, a nivel de células epiteliales afectando incluso a los neumocitos tipo 1.

Los casos de infección severa conllevan daño alveolar y formación de membranas hialinas asemejando la apariencia histopatológica de la bronquiolitis obliterante observada en relación a otros agentes virales como el adenovirus⁵⁰.

Existen casos de reinfección por hMPV que se suponen producidos por alteración de la respuesta inmune de los pacientes, o por la propia heterogeneidad del virus sin desarrollar una inmunidad permanente³⁹.

Clínica

Es similar e indistinguible clínicamente a la infección por VRS (tos, rinitis, fiebre, bronquiolitis, episodios de sibilancias)⁴⁴. Algunos autores han observado que confiere mayor gravedad a los cuadros respiratorios cuando se presenta en coinfección con VRS. Semple *et al.*⁵¹, notificaron un aumento de ingresos en UCIP y necesidad de ventilación mecánica en lactantes menores de 2 años con BQL que presentaban infecciones duales VRS-hMPV con RR 10.99 (CI 95% 5-24.12) ($p < 0.001$), si bien otros autores no han conseguido confirmar esta asociación^{52,53,42}.

Vicente *et al.*⁵⁴, documentaron mayor gravedad en infecciones producidas por hMPV tipo A que por el tipo B, encontrando mayor frecuencia de neumonía, mayor score de gravedad basado en hipoxemia por $\text{SatO}_2 < 90\%$ y mayor tasa de ingresos en UCIP.

En ocasiones cursa con tos de características pertusoides, al igual que otros virus respiratorios⁵⁵ e incluso se ha notificado algún caso de encefalitis fatal.

Rara vez se detecta en pacientes asintomáticos³⁷.

Diagnóstico

Existen las siguientes técnicas diagnósticas:

- 1) Detección de antígenos virales del hMPV. Disponibles dos métodos, una prueba de inmunofluorescencia-anticuerpo y una prueba de inmunoensayo enzimático (ELISA) con anticuerpos policlonales de ratón. Tienen baja sensibilidad y especificidad, por lo que no están muy extendidas en la práctica clínica⁵⁶.
- 2) El cultivo celular viral es difícil, dado que el hMPV no crece en los medios habituales, precisando de una técnica especial (adición de tripsina a las líneas celulares) y además la replicación viral suele ser más lenta comparada con otros, necesitando mayor tiempo para su crecimiento. Pueden ser necesarios hasta 14 días de incubación para observar el efecto citopático de hMPV en cultivos en líneas celulares específicas, como la del mono Rhesus (LLCMK2)⁴⁷. A pesar de esto en una

revisión sistemática publicada en 2013 indicaron que tiene la mejor utilidad diagnóstica⁵⁷.

- 3) La serología, como en el resto de los virus es poco útil salvo para estudios epidemiológicos.
- 4) Las pruebas moleculares PCR y RT-PCR ofrecen la ventaja de la rapidez en el diagnóstico y la elevada sensibilidad y especificidad, siendo las más empleadas hoy día y mostrando una adecuada utilidad diagnóstica³⁹.

Tratamiento

Como la mayoría de las infecciones víricas el tratamiento es sintomático³⁹.

Estudios con algunas moléculas como el anticuerpo monoclonal humano 54G10, que podría ser eficaz tanto en hMPV como en VRS, en el tratamiento de la infección aguda y en la profilaxis se encuentran en fase experimental⁵⁸.

Se ha reportado que la ribavirina⁵⁹ tiene actividad in vitro frente al hMPV, pero no se emplea en la práctica clínica y es poco probable que se haga en el futuro dada la tendencia a la desaparición de la ribavirina del arsenal terapéutico.

RINOVIRUS HUMANO (HRV)

El rinovirus cuyo nombre deriva del griego “rino”: nariz, “virus”, constituye la causa más frecuente de IRVA⁶⁰ y principalmente del resfriado común. También es responsable de muchos casos de faringitis, otitis media aguda, sinusitis e IVRI (bronquiolitis aguda, episodios de sibilancias).

Pertenece a la familia *Picornaviridae*, cuyo nombre deriva de “Pico”: mínimo, de menor tamaño (27-30 nm de diámetro), “RNA”: al estar constituido su genoma por ARN y “virus”: del latín veneno. Los rinovirus integran el grupo más nutrido de esta familia, que incluye 9 géneros: *Enterovirus*, *Rhinovirus*, *Cardiovirus*, *Aphovirus*, *Hepatovirus*, *Paraechovirus*, *Erbovirus*, *Kobuvirus*, y *Teschovirus*.

Es un virus ARN monocatenario de polaridad positiva y cápside proteínica. La secuenciación del genoma ha permitido identificar tres especies A, B y C existiendo más de 150 serotipos antigénicos distintos de rinovirus que difieren por las proteínas de superficie (Figura 5).

Introducción

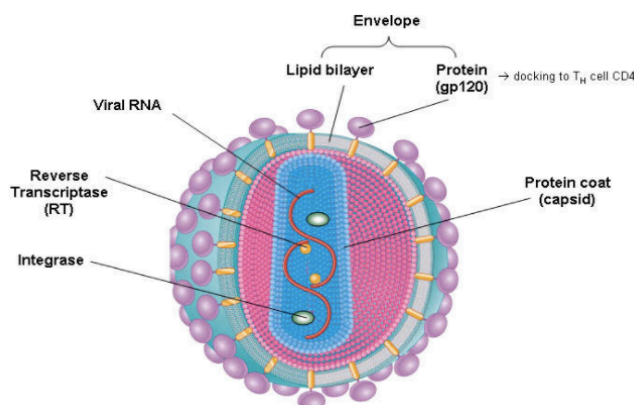


Figura 5. Estructura del Rinovirus. tomado de <http://www.cropme.club/openphoto.php?img=http://classroom.sdmesa.edu/eschmid/Chapte20.jpg>

Las especies dominantes tanto en niños como en adultos son HRV-A y HRV-C⁶¹. Algunos autores^{62,63} han observado que HRV-C asocia manifestaciones clínicas de mayor gravedad especialmente en pacientes asmáticos o fibróticos quísticos.

Epidemiología

El HRV circula a lo largo de todo el año con picos de incidencia en primavera y otoño⁶⁴. Suelen circular varios serotipos a la vez.

Puede afectar a cualquier persona pero con mayor prevalencia en menores de 3 años de edad. En torno a los 2 años de vida el 90% de los niños ya han experimentado al menos una infección por este agente⁶⁵.

Los niños constituyen el mayor reservorio de HRV, padeciendo una media de 8-12 resfriados al año y los adultos de 2-3 por año⁶⁶.

El contagio se produce por contacto directo de persona a persona a través de secreciones respiratorias y fómites contaminados. El HRV es capaz de sobrevivir en las manos durante horas (de aquí la importancia de la prevención con la adecuada higiene de manos).

Tiene un período de incubación de 2-3 días. La mayor contagiosidad del proceso catarral ocurre los primeros 2-3 días, manteniéndose 7-10 días, pudiendo prolongarse la eliminación viral hasta 4-5 semanas^{67,68}.

Patogenia

La inoculación del virus ocurre vía nasal o conjuntival siendo transportado por el conducto lacrimonasal hacia la nasofaringe, senos maxilares, oído medio, y vía respiratoria inferior.

La mayoría de las especies de rinovirus A y B utilizan como receptor de entrada a la célula (receptor mayor) la molécula de adhesión intercelular ICAM-1 (Intercellular Adhesion Molecule-1)⁶⁹. Otros emplean la lipoproteína de baja densidad LDL (grupo receptor menor) y el rinovirus C accede a las células a través del receptor CDHR3⁷⁰.

El receptor ICAM-1 se encuentra en la superficie de las células epiteliales y endoteliales. Su ligando natural es la integrina LFA-1 (lymphocyte function associated antigen-1) que se encuentra en leucocitos, eosinófilos y se vincula con el reclutamiento celular a zonas en las que se produzca inflamación.

Tras la invasión viral de las células epiteliales del tracto respiratorio superior, e internalización del antígeno viral, se produce una activación de la respuesta innata inmune. Existe un aumento de producción y liberación de interferón (IFN) y citoquinas proinflamatorias (Interleucinas Il-1, Il-6, Il-8) induciendo una respuesta inflamatoria secundaria a nivel del epitelio, atrayendo polimorfonucleares (PMNs), eosinófilos, linfocitos T, linfocitos B y liberando bradiquininas que aumentan la permeabilidad vascular y estimulan el dolor y la secreción glandular a través de reflejos neuronales.

Se produce congestión, nasal, rinorrea y odinofagia. El estímulo colinérgico origina exceso de producción de moco e hipereactividad bronquial, con broncoconstricción en algunos casos, así como estornudos. La sensibilización de receptores del tracto respiratorio produce tos^{60,71,72} (Figura 6).

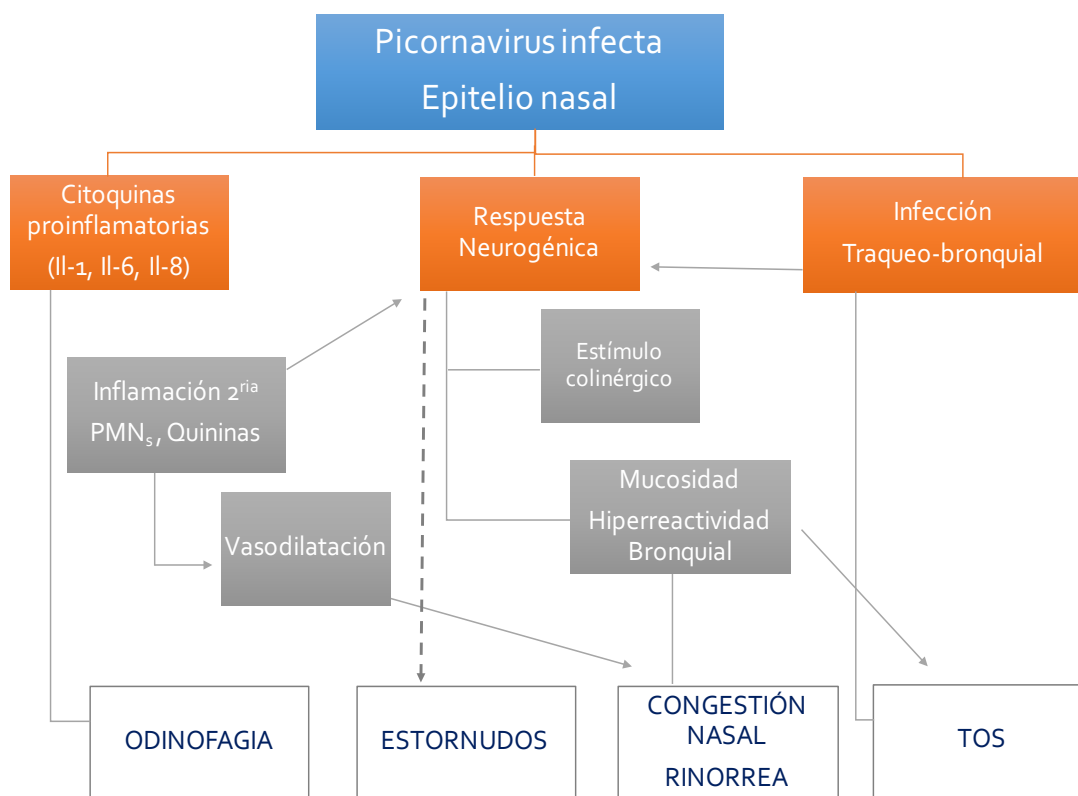


Figura 6: Patogénesis del catarro común. Il-1, Il-6, Il-8: Interleucinas 1, 6, 8. 2^{ria}: Secundaria. PMN_s: Polimorfonucleares. Tomado y modificado de https://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/02/slides/3847s1_01_viropharma/sld010.htm

Simultáneamente a la llegada de células inflamatorias, existe un aumento de la expresión de ICAM-1 en las superficies celulares epiteliales. Esta molécula ICAM-1 es el receptor principal del 90% de los rinovirus por lo tanto esta situación facilita la infección por este virus.

EL HRV no es estable en el medio ácido, por lo que no puede replicarse en el tracto gastrointestinal.

Clínica

Las infecciones por HRV tienen una amplia gama de presentación clínica: catarro común, otitis media aguda, faringitis, sinusitis, neumonías, BQL, sibilancias, exacerbaciones asmáticas, síndromes febriles, infecciones neonatales en prematuros, e incluso cuadros graves de neumonía en pacientes inmunocomprometidos.

Hasta un 35% de los pacientes infectados pueden estar asintomáticos^{61,73}.

Diagnóstico

El HRV crece mal en medios de cultivo y hasta la fecha no se dispone de test rápido, aunque ya se están incorporando a la clínica test antigénicos múltiples que también detectan HRV. El diagnóstico y el verdadero papel del HRV en las infecciones, se está estableciendo gracias a las técnicas de diagnóstico molecular en secreciones respiratorias por RT-PCR.

El papel de una PCR positiva para HRV en el cuadro clínico del paciente, debe no obstante ser analizado con precaución ya que el virus puede ser detectado antes, durante o después de la infección sintomática o asintomática (habiéndose identificado PCR HRV hasta en un 12-35% de los individuos sanos)⁷⁴.

Tratamiento

No existe un tratamiento específico disponible en la clínica, por lo que básicamente se realiza tratamiento sintomático y prevención de las infecciones. Se han realizado diversos ensayos clínicos con pleconaril,^{75,76} con resultados variables, la mayoría de ellos en pacientes sanos, pero por el momento no está disponible para su uso.

BOCAVIRUS HUMANO (BoV)

Es un virus de descubrimiento reciente (Estocolmo, Suecia 2005) gracias al desarrollo de técnicas moleculares de amplificación genómica⁷⁷.

Miembro de la familia *Parvoviridae*, se asocia a infecciones del tracto respiratorio y gastrointestinal en niños.

La familia *Parvoviridae* se subdivide en dos subfamilias *Densovirinae* (que afecta a insectos) y *Parvovirinae* (afecta a vertebrados) la cual está constituida por 5 géneros: *Parvovirus*, *Erytrovirus*, *Dependovirus*, *Amdovirus* y *Bocavirus* (Figura 7).

Introducción

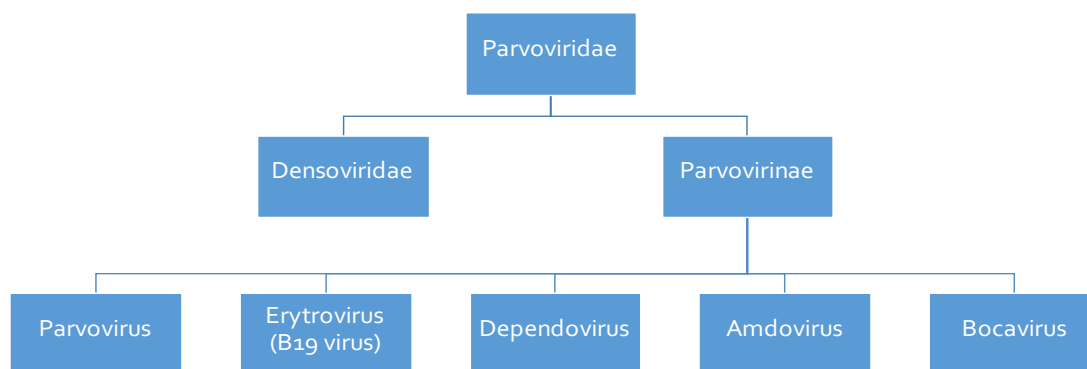


Figura 7. Familia Parvoviridae

El BoV es uno de los dos parvovirus conocidos que asocian enfermedad en humanos, siendo el otro el parvovirus B19 (causante del megaloeritema o quinta enfermedad, poliartropatías e hidrops fetal no inmune, entre otros).

Es un virus esférico de pequeño tamaño (aproximadamente 20 nm) y simetría icosaédrica, con una cadena simple de ADN carente de envoltura. Se conocen 4 bocavirus humanos genéticamente diferentes⁷⁸(Figura 8)

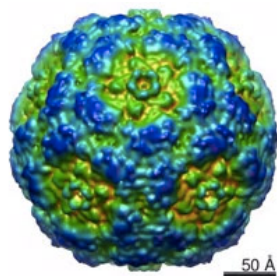


Figura 8: Bocavirus humano. Tomado de http://agencia.fapesp.br/scientists_investigate_the_role_of_the_human_bocavirus_in_the_tonsils_of_children_/17394/

Epidemiología

Se han publicado casos a nivel mundial con tasas de infección que oscilan entre el 2-20%⁷⁹ en niños con IVRI, episodios de sibilancias etc.

Esta diferencia en la incidencia depende de las muestras poblacionales incluidas en los estudios (hospitalizados, ambulatorios), con rangos de edad variables e incluso

incluyendo casos de coinfección viral⁸⁰. El bocavirus humano (BoV) se incluye dentro de los 4 virus más prevalentes en niños hospitalizados por IR en nuestro medio, donde se ha detectado en el cuarto lugar en frecuencia, por detrás de VRS, rinovirus y adenovirus^{80,81}.

Existe una gran controversia acerca del rol del BoV en las IR, planteándose si es el responsable de la sintomatología del paciente, un agravante del cuadro clínico o bien un mero observador⁸². Esto se debe a varios aspectos, en primer lugar el BoV se ha identificado con relativa frecuencia en niños sanos, 5% en nuestro medio⁸³ si bien es más frecuente en niños con sintomatología respiratoria. Algunas series han documentado prevalencias de hasta el 43%⁸⁴ en pacientes asintomáticos. En segundo lugar se ha descrito en coinfección con otros virus, hasta en el 70% de los casos⁸¹. En tercer lugar en algunos niños se ha descrito una excreción prolongada del virus de hasta varios meses^{85,86}.

Sin embargo, otros datos apoyan su papel patogénico, como son el efecto citopático que causa en las células infectadas, la confirmación de seroconversión en los pacientes y la existencia de casos graves e incluso fatales asociados únicamente a la detección de BoV.

Aunque el cultivo del BoV es difícil, en los últimos años se ha logrado cultivar en el laboratorio siendo una técnica compleja y no disponible clínicamente⁸⁷.

En nuestro medio la prevalencia de BoV en niños hospitalizados por IVRI y previamente sanos es del 13.4%⁸⁰. Presenta mayor incidencia en niños menores de 3 años (generalmente afecta a niños de mayor edad que el VRS) y con una distribución estacional entre octubre y abril (en España tiene un pico de incidencia entre noviembre-diciembre).

La transmisión es de persona a persona a través de secreciones respiratorias, orina o vía fecal-oral³ y como se ha comentado anteriormente, la eliminación del virus puede mantenerse durante tiempo prolongado, por tanto la positividad de la PCR para BoV

puede denotar infección en las semanas o meses precedentes, pudiendo ser otro agente el responsable de la clínica respiratoria del paciente^{88,89}.

Patogenia

El BoV produce IR^{90,91}, habiéndose demostrado que cursa con infección sistémica al haberse detectado anticuerpos séricos tanto en la fase aguda como en la convalecencia de pacientes con episodios de sibilancias (al igual que otros parvovirus)^{82,92}. Además podría ser responsable de sintomatología gastrointestinal, habiendo sido identificado en muestras fecales de pacientes con gastroenteritis aguda^{93,94}.

El virus entra en el huésped vía respiratoria si bien puede cursar con clínica digestiva por afectación del tracto gastrointestinal, bien por diseminación vía sanguínea (viremia secundaria) o directamente por la ingesta de secreciones respiratorias⁹⁵.

La inmunidad del huésped tanto celular como humoral es fundamental, habiéndose detectado respuestas Th1 y Th2 con elevación de títulos de citoquinas interferón gamma (IFN- γ), factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α) e interleucinas 1 (IL-1), IL-2, IL-4, IL-10 en aspirados nasofaríngeos de pacientes sintomáticos⁹⁶.

Clínica

El BoV en gran medida se ha identificado en niños con enfermedades respiratorias provocando sintomatología de vía alta autolimitada (tos, rinorrea, fiebre) o IRVI (bronquiolitis, episodio de sibilancias/exacerbación asmática, neumonía) así como clínica digestiva (gastroenteritis aguda); aunque como se ha referido anteriormente también se ha determinado en pacientes asintomáticos hasta en un 5% de los casos⁸³.

Cursa con fiebre más elevada, hipoxemia y mayor duración de la estancia hospitalaria que las infecciones por VRS⁸⁵. Se han notificado accesos de tos paroxística (que llegan a plantear el diagnóstico diferencial con cuadros tosferina-like⁹⁷) e incluso infecciones graves complicadas (episodios aparentemente letales, encefalitis⁹⁸⁻¹⁰¹).

Analíticamente con elevada frecuencia asocia leucocitosis e infiltrados pulmonares en las pruebas de imagen, lo que a menudo hace pensar en una infección bacteriana⁸⁵.

Diagnóstico

Dado que es un virus de difícil crecimiento en cultivos celulares, el diagnóstico se realiza mediante técnicas de detección de ADN en muestras respiratorias, muestras de heces, sangre y en ocasiones en muestras de orina⁸⁰.

Se han documentado altas cargas virales de BoV con IVRI de mayor gravedad así como episodios de sibilancias con hospitalización más prolongada, si bien otros autores no han logrado confirmar estos datos de manera que existe controversia acerca de la utilidad de la carga viral en las muestras respiratorias¹⁰².

Tratamiento

Al igual que en el resto de virus el tratamiento será básicamente sintomático¹⁰³.

VIRUS DE LA GRIPE: INFLUENZA VIRUS (FLU)

El virus de la gripe o virus influenza, forma parte de la familia *Orthomyxoviridae*.

Es un virus ARN de cadena simple de sentido negativo, esférico de 80-120 nm con una cubierta lipídica que posee dos glicoproteínas de superficie, la hemagglutinina (H) y la neuraminidasa (N) así como proteínas de matriz²⁷ (Figura 9).

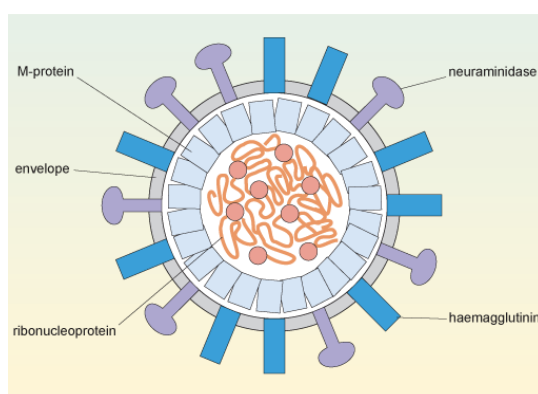


Figura 9. Estructura del virus influenza tipo A.

<http://www.open.edu/openlearn/ocw/mod/oucontent/view.php?id=2675&printable=1>

Existen tres tipos antigénicos diferentes que infectan a los humanos A y B, que provocan epidemias y el tipo C menos frecuente, escasamente estudiado y cuyo papel en la clínica aún no está claro (dada la alta frecuencia de coinfección viral que presenta este género FLU-C, hasta en un 81% de los casos)¹⁰⁴.

Introducción

En función de la composición antigénica de H y N los grupos A y B se dividen en subtipos, describiéndose en el caso del FLU-A, 16 subtipos de hemaglutinina (H1-H16) y nueve de neuraminidasa (N1-N9), aunque una proporción escasa de los mismos se implican en la gripe humana.

Cada subtipo a su vez posee un número ilimitado de variantes, en función de antígenos de superficie²⁷. Los subtipos de influenza A circulantes en humanos son AH1N1, AH2N2 y AH3N2 (este último el predominante a nivel mundial)¹⁰⁵. Anualmente el virus de la gripe sufre variaciones antigénicas “*menores*”, motivo por el cual es necesario modificar la vacuna cada año para adaptarla a las cepas circulantes y a sus variantes antigénicas. Las pandemias mundiales se producen por variaciones antigénicas “*mayores*” del virus de la gripe A (que conllevan un cambio completo del antígeno H, del N o de ambos). Estas se producen cuando un subtipo nuevo (generalmente procedente de un reservorio animal) y con diferencias significativas de H y N con los virus previos, penetra en la población humana (por ejemplo la pandemia 2009-2010 por el virus A H1N1)¹⁰⁶.

Epidemiología

La distribución de la gripe es mundial¹⁰⁷ con brotes de 1-2 meses de duración (en los meses fríos). En nuestro país suelen ocurrir entre diciembre y febrero.

Según datos de la WHO cada año el virus influenza infecta al 5-10% de la población mundial¹⁰⁸ variando según zonas geográficas y grupos de edad.

Ancianos y enfermos crónicos constituyen los grupos de riesgo principales para sufrir complicaciones gripales. La mortalidad a nivel mundial se estima en torno a los 250.000-500.000 casos/año¹⁰⁸.

Patogenia

El virus invade la vía respiratoria, se multiplica y se disemina por el tracto respiratorio desencadenando una respuesta inmune local con liberación de IFN (provocando mialgias difusas) e interleucina-1 (que induce fiebre), entre otros mediadores inflamatorios. Favorece la vasodilatación con el consiguiente edema, congestión nasal y rinorrea. Por efecto citopático del virus se produce descamación celular y necrosis epitelial a nivel de vías respiratorias superiores e inferiores.

Altamente contagiosa, la gripe se transmite a través de secreciones respiratorias (por las gotitas respiratorias al toser o estornudar) así como por contacto con manos o superficies contaminadas, siendo la principal fuente de contagio la población escolar.

El período de incubación varía entre 1-4 días.

La respuesta humoral facilita la formación de anticuerpos frente a H y N empezando a resolverse el cuadro a los 3-4 días, aunque determinados síntomas como tos y debilidad pueden prolongarse una semana o más.

Clínica

1. *Gripe no complicada*: suele presentar de forma súbita fiebre, malestar, escalofríos, cefalea, astenia, tos, rinorrea, odinofagia y mialgias; asociando en ocasiones rinoconjuntivitis aguda, abdominalgia y vómitos¹⁰⁹.

Como todos los virus respiratorios, existen diversos síndromes clínicos como bronquiolitis, bronquitis y neumonía, pudiendo dar lugar en lactantes a otitis media aguda (entre 10-50% de los casos)¹¹⁰.

2. *Gripe complicada*: aquellos cuadros que precisan ingreso hospitalario, evolución tórpida de IRVI (infiltrado pulmonar, hipoxemia, dificultad respiratoria); síndrome de Reye, afectación del sistema nervioso central (encefalitis, mielitis), síndrome de Guillain-Barré o descompensación de patología subyacente.

Entre los factores de riesgo de complicación gripal se encuentran la patología crónica de base (neurológica, hepato-renal, pulmonar, cardíaca, diabetes mellitus, inmunodepresión grave), edad mayor de 65 años o menor de 6 meses, el embarazo (incluyendo 2 semanas postparto), y la obesidad mórbida (con índice de masa corporal ≥ 40)¹⁰⁹.

3. *Puede cursar de forma* subclínica en un 1,2 % de los casos^{111,112}.

En alguna serie se ha documentado que en época epidémica uno de cada tres individuos infectados permanece libre de síntomas¹¹³.

Diagnóstico

Fundamentalmente clínico en el contexto de las epidemias anuales.

Para el diagnóstico virológico, se dispone de pruebas antigénicas rápidas por inmunoensayo en aspirado y lavado nasal. Presentan alta especificidad (90-95%) pero sensibilidad variable entre un 30-70%¹¹⁴, por lo que a pesar del mayor coste económico, sobre todo en adultos donde la sensibilidad de los test es más baja, están siendo desplazadas por las técnicas de diagnóstico molecular para la confirmación en los centros hospitalarios.

Los métodos moleculares con detección de ácidos nucleicos por PCR tienen elevada sensibilidad y especificidad.

El cultivo viral y las técnicas serológicas son poco empleados, reservándose la serología para estudios a nivel poblacional para valorar cobertura vacunal²⁷.

Tratamiento

En general el tratamiento aplicado en la población general es sintomático con hidratación y analgésicos-antitérmicos, reservando el tratamiento antiviral para grupos de riesgo¹¹⁵.

A pesar de existir fármacos activos frente al virus de la gripe (zanamivir, oseltamivir, amantadina y rimantadina, inhibidores de neuraminidasa) actualmente solo se indica en pediatría el oseltamivir en casos seleccionados, con cardiopatías o enfermedades respiratorias importantes de base, inmunodeprimidos o bien cuadros graves por gripe A, individualizando en algunos casos según la situación sociofamiliar.

En los niños hospitalizados^{115,116}, sin embargo, se recomienda mayoritariamente el tratamiento con oseltamivir, tanto por la gravedad del cuadro como para evitar la transmisión nosocomial, además de implantar las medidas de aislamiento oportunas¹¹⁷.

VIRUS PARAINFLUENZA (PIV)

El virus parainfluenza (PIV) pertenece a la familia *Paramyxoviridae*¹¹⁸.

Es un virus ARN de cadena simple con una cápsula proteica recubierta por lípidos con espículas glicoproteicas antigénicas: hemaglutinina-neuraminidasa (HN) y proteínas de fusión (F), contra las que se dirige la respuesta inmune (Figura 10).

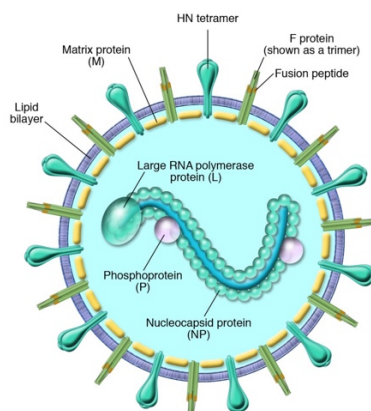


Figura 10. Parainfluenza virus.

Tomado de <https://www.jci.org/articles/view/25669/figure/1>

Se distinguen cuatro tipos serológicos¹¹⁹, parainfluenza 1,2,3 y 4 (con dos subgrupos este último 4A y 4B), pero a diferencia del virus FLU, no presentan cambios antigénicos, permaneciendo estables. La familia *Paramyxoviridae* se divide en 2 géneros: *Respirovirus* (engloba PIV 1 y PIV 3) y *Rubulavirus* (PIV 2 y PIV 4)¹²⁰.

Epidemiología

Con una distribución universal pueden cursar de forma epidémica o bien presentar infecciones esporádicas.

- PIV-1: afecta niños en la franja de edad de 2 a 6 años, causando epidemias de laringotraqueítis aguda en otoño que suelen repetirse cada dos años.
- PIV-2: cursa con síntomas similares pero más leves, en la misma época del año que el PIV-1.
- PIV-3: el más frecuente y virulento¹¹⁹. Aparece en primavera y verano cursando con cuadros de BQL y neumonías en lactantes menores de 2 años, especialmente en los primeros meses de la vida.

- PIV-4: similar al PIV-3. En lactantes pequeños da lugar a infecciones de vías bajas más graves que a menudo precisan hospitalización¹²⁰.

Es un importante patógeno del tracto respiratorio en niños pequeños y en adultos.

En Estados Unidos el PIV-3 es responsable de entre 8700- 52.000 ingresos/año en niños menores de 5 años¹²¹.

Identificado en nuestro medio en el año 2006 como el quinto virus en frecuencia tras VRS, hMPV, adenovirus e influenza en una amplia cohorte de lactantes hospitalizados por IR, presentaba una prevalencia del 4,8%⁴². Años más tarde se objetivó un marcado aumento de las infecciones por PIV representando el 11,8% de las IR en menores de 14 años (de ellas el 8,5% en infección simple)¹²⁰.

Patogenia

El contagio es directo con secreciones rinofaríngeas de paciente infectado por gotitas respiratorias o bien por fómites. Tiene un período de incubación de 3-6 días.

Fundamentalmente afecta a niños pequeños teniendo a los 5 años la mayoría de niños anticuerpos frente al PIV-3¹²².

El PIV se replica de forma activa en el epitelio respiratorio y no se disemina a nivel sistémico salvo que el paciente tenga inmunodepresión¹²².

Las infecciones por PIV no confieren inmunidad completa (se generan anticuerpos de protección parcial) produciéndose reinfecciones a lo largo de la vida.

Clínica

Da lugar a cuadros variables desde el resfriado común hasta neumonía.

De forma característica el PIV tipo 1 causa laringotraqueítis aguda (croup vírico) con o sin afectación bronquial.

La sintomatología catarral inicial con febrícula (en niños más pequeños fiebre más elevada) va seguida de tos perruna, disfonía, estridor y dificultad respiratoria de intensidad variable. Ya se han mencionado las variaciones de los diferentes tipos de PIV.

Puede manifestarse también como otitis media aguda supurada.

Habitualmente tiene un curso autolimitado y leve.

En inmunodeprimidos puede ocasionar infecciones respiratorias graves¹²³.

Diagnóstico

Es posible identificar el virus en secreciones respiratorias por detección antigénica mediante inmunofluorescencia o también por técnicas moleculares de amplificación de ácidos nucleicos. No existen disponibles test rápidos específicos, pero sí algunos en combinación con otros virus respiratorios.

Tratamiento

El tratamiento es sintomático según el cuadro clínico.

En casos de laringotraqueitis aguda: humedad ambiental, corticoides orales si existe estridor significativo y en ocasiones nebulizaciones de budesonida o adrenalina para acelerar la resolución de la inflamación laríngea.

En episodios graves asistencia respiratoria en cuidados intensivos.

No existe por el momento tratamiento antiviral específico, si bien están en desarrollo algunas moléculas (DAS-181) que se han ensayado puntualmente en pacientes inmunodeprimidos¹²⁴.

ADENOVIRUS (AdV)

Los *Adenoviridae*, son una familia de virus que debe su nombre al lugar en el que fueron descubiertos por primera vez, en 1953 por Rowe *et al*¹²⁵. Observaron un fenómeno degenerativo, por parte de un agente transmisible, sobre células epiteliales de adenoides humanas cultivadas tras la extirpación quirúrgica. Se identificó un agente viral denominado adenovirus en referencia a dicho origen.

El adenovirus (AdV) pertenece al género *Mastadenovirus* y posee más de 60 serotipos diferentes clasificados en 7 subgrupos o especies (A-G)¹²⁶.

Son virus de tamaño medio (70-90 nanómetros de diámetro) sin envoltura lipídica, con una cápside icosaédrica de 2 lados y 12 vértices que contiene 252 capsómeros (240 hexones y 12 pentones localizados en vértices y compuestos por una base pentona y una fibra que actúa como hemaglutinina y facilita la adherencia a integrinas celulares y promoviendo la endocitosis viral¹²⁷.

Tanto la fibra como la pentona actúan como antígenos específicos de grupo.

Introducción

Poseen un genoma bicatenario ADN lineal no segmentado, con una proteína en el extremo terminal usada como iniciadora de la replicación viral, proteínas V y VII estabilizadoras del ADN similares a las histonas y una proteína Mu transactivadora. (Figura 11).

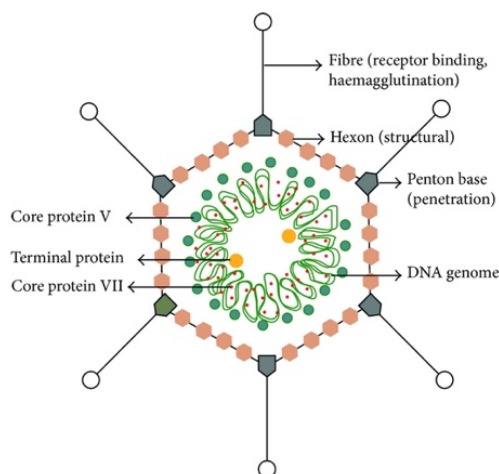


Figura 11: Estructura del adenovirus.

Tomado de <https://www.hindawi.com/journals/ah/2013/176418/fig1/>

Epidemiología

El AdV es responsable del 10% de las IR en niños, fundamentalmente producidas por los serotipos 1, 2, 5, 6 de la especie C, serotipos 3 y 7 de la especie B1 y el tipo 4 de la especie E¹²⁸.

Predominan entre finales del invierno y principios del verano con un periodo de incubación entre 2-14 días.

En nuestro medio se detecta AdV en el 17,2% de los aspirados nasofaríngeos. Un estudio realizado por nuestro grupo¹²⁹, en 2371 niños menores de 14 años, ingresados por IR, durante un periodo de 8 años consecutivos encontró infecciones simples en el 38% de los casos (predominando el genotipo AdV-3 de forma significativa), presentes fundamentalmente en primavera, con un pico de incidencia en diciembre.

En países de otras latitudes la incidencia es discretamente inferior rondando el 14,3%-15,8%^{130,131}

Datos de un estudio coreano¹³² publicado en 2016, incluyendo 105 niños ingresados notificó coinfección con AdV en un 30,5% de los casos (HRV fue la asociación más común), siendo más prevalente en menores de 24 meses de edad.

La carga de infecciones graves por adenovirus es considerable, causando con mayor frecuencia enfermedad diseminada los grupos A,B y C ¹³³.

A nivel extrahospitalario se han documentado incidencias del 6,3% de los pacientes¹³⁴.

Patogenia

El AdV es capaz de infectar múltiples órganos y sistemas con especial afinidad por las células epiteliales de la vía respiratoria, tracto gastrointestinal, urinario, conjuntiva y córnea. Sin embargo en un número importante de los casos la infección es subclínica (lo que facilita la diseminación en la comunidad)¹³⁵.

La transmisión se realiza por contacto directo persona-persona por secreciones respiratorias, vía conjuntival y vía fecal-oral. Los viriones son resistentes a la desecación, detergentes, secreciones del tracto gastrointestinal, pudiendo sobrevivir durante largos períodos de tiempo, lo que facilita su transmisión¹³⁵.

Estos virus dependen de la célula huésped para la replicación existiendo tres tipos distintos de interacción con la célula humana¹³⁵:

1. Infección lítica: una vez que el virus entra en las células epiteliales y produce el ciclo replicativo completo, existe citolisis con liberación de citoquinas y respuesta inmune en el huésped.
2. Infección latente o crónica: cuyo mecanismo es desconocido, cursa con infección asintomática o permanece latente en el tejido linfoepitelial (adenoides, amígdalas, placas de Peyer).
3. Transformación oncogénica: en la que el ciclo replicativo viral es truncado y el ADN viral se integra en el ADN de la célula huésped liberando una proteína E1A, que altera la transcripción celular; provocando una disregulación de la apoptosis y transformación maligna. Esto ha sido demostrado en investigación con roedores.

Tras la replicación viral inicial en la célula epitelial, se produce lisis celular y una respuesta inflamatoria local; se liberan viriones que alcanzan el torrente circulatorio ocasionando una “*primera viremia*”, que facilita la diseminación a otros órganos

sistémicos. Los viriones producidos en el segundo ciclo replicativo dan lugar a una “segunda viremia” tras acceder al torrente sanguíneo, con diseminación tardía de la infección (esto coincide con el inicio de la sintomatología clínica a los 2-3 días de la exposición viral inicial)¹³⁶.

Los niños eliminan el adenovirus durante meses tras una infección.

Desde la década de los años 80 se ha optimizado el uso de los AdV en aplicaciones de terapia génica manipulando la interacción viral con la célula huésped¹³⁵.

Clínica

El espectro clínico es amplio variando desde infección asintomática, catarro común leve, conjuntivitis folicular aguda benigna, fiebre faringoconjuntival, bronquiolitis, laringotraqueobronquitis, hasta neumonías (AdV A, B y C), queratoconjuntivitis aguda, cistitis hemorrágica (AdV B y C), hepatitis (AdV B y C) y gastroenteritis aguda e incluso invaginación intestinal.

Se han asociado diferentes serotipos con distintos síndromes clínicos¹²⁹.

Existe variabilidad en la severidad, desde infecciones leves hasta casos graves con necesidad de hospitalización e incluso cuidados intensivos. Los serotipos AdV 1,3,5, 7, 7a, 8, 21 y 55 asocian cuadros graves con considerable morbilidad, siendo mayor el riesgo en pacientes inmunodeprimidos y niños menores de un año de edad¹³².

En la serie española referida anteriormente¹²⁹ el episodio de sibilancias con hipoxia y fiebre fue el cuadro clínico más frecuente producido por AdV. Al igual que en otros estudios¹³⁷ en un 11% de los casos asoció elevación de los reactantes de fase aguda (Leucocitos y PTCR), recibiendo antibioterapia hasta en un 44%¹³⁸ de las ocasiones por sospecha de infección bacteriana.

Diagnóstico

Se dispone de cultivos celulares, detección antigénica viral, y técnicas moleculares de amplificación de ácidos nucleicos al igual que con el resto de virus respiratorios. Las técnicas de detección antigénica (inmunoensayo ELISA) tienen en general los peores

rendimientos con bajas sensibilidades (70%) y especificidades. Están incluidos en algunos test múltiples comerciales, pero para un diagnóstico específico es recomendable emplear técnicas de PCR^{127,139}.

La serología es poco útil en infección aguda, además a la edad de 4 años el 50% de los niños tienen títulos de anticuerpos positivos para AdV¹³⁵.

Tratamiento

En general, se realiza tratamiento sintomático y de soporte.

En pacientes graves¹⁴⁰ e inmunocomprometidos se puede considerar el tratamiento antivírico con cidofovir¹⁴¹, antivírico aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) en 1996, a pesar de su efecto nefrotóxico. En esos casos las infecciones pueden ser muy graves, comportando incluso mortalidad de hasta el 60% en algunas series¹⁴².

Es fundamental la prevención y minucioso lavado de manos¹⁴³ así como descontaminación de material oftalmológico (por el riesgo de queratoconjuntivitis epidémica producida en consultas de oftalmología por adenovirus de los serotipos 3,4 o 37)¹⁴⁴.

CORONARIRUS (CoV)

Constituyen una extensa familia de virus ARN que producen enfermedades tanto en humanos como en animales. Descubiertos hace más de 50 años¹⁴⁵, están incluidos dentro de la familia *Coronaviridae*, orden Nidovirus, y género coronavirus¹⁴⁶.

Se subdividen en alfa, beta, gamma y delta coronavirus.

Los coronavirus humanos (CoV) se dividen en alfacoronavirus (CoV-229E y CoV-NL63) y betacoronavirus (CoV-HKU1 y CoV-OC43). (Figura 12)

Introducción

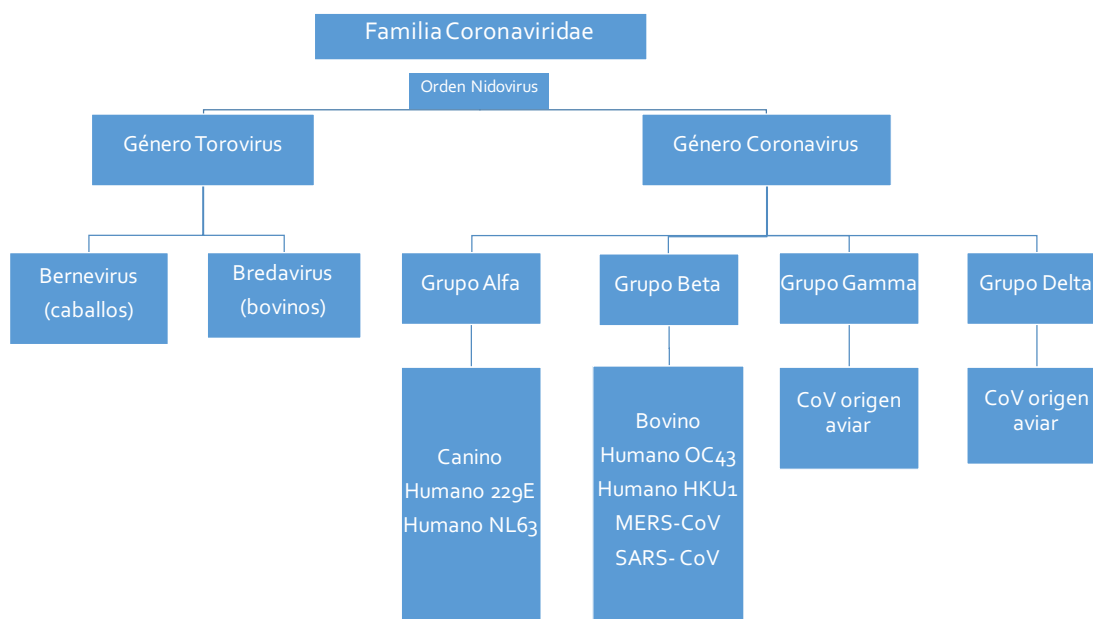


Figura 12: Familia *Coronaviridae*.

Virus esféricos de simetría helicoidal y tamaño grande (60-220 nm). Presentan una envoltura lipídica con pleplómeros distintivos que le dan apariencia de corona, existiendo glicoproteínas con actividad hemaglutinina pero no neuraminidasa.

El genoma es ARN sencillo no segmentado con polaridad positiva y la nucleocápside posee simetría helicoidal.

Contiene cuatro proteínas estructurales: M (proteína de membrana), S (glicoproteína de la espícula que interactúa con receptores celulares y es la responsable del estímulo de neutralización por anticuerpos); E (proteína de la envoltura viral) y N (nucleoproteína que envuelve y protege el ARN viral).

Algunos coronavirus como el CoV OC43 y CoV HKU1 poseen el gen de la Hemaglutinina esterasa (Figura 13).

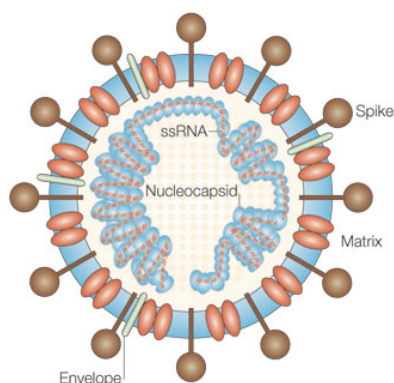


Figura 13: Coronavirus humano.

Tomado de http://www.nature.com/nri/journal/v5/n12/fig_tab/nri1732_F1.html

Epidemiología

Los coronavirus OC43 y 229E son responsables de un 15-30% de las IRVA, con un período de circulación de finales de invierno y principios de primavera.

En general en nuestro medio se encuentra CoV en 5 % de los niños menores de 14 años ingresados por IR¹⁴⁷.

El cononavirus humano NL63 (CoV-NL63) fue identificado en el año 2003 en un niño con bronquiolitis en Holanda¹⁴⁸. Se halla fundamentalmente en época invernal en población infantil, en ancianos y en inmunocomprometidos con enfermedades respiratorias (IRVA, bronquiolitis y laringotraqueobronquitis).

El coronavirus SARS-CoV (SARS: severe acute respiratory síndrome) incluido dentro de los beta-CoV, descubierto en China en 2002¹⁴⁹, es responsable del Síndrome respiratorio agudo grave, con una mortalidad a nivel mundial del 10,9%¹⁵⁰.

El coronavirus MERS-CoV pertenece también al grupo beta de los coronavirus y es el agente causal del Síndrome respiratorio de oriente medio (MERS: middle east respiratory syndrome). Esta cepa fue identificada en el año 2012 en Arabia Saudita¹⁵¹, con una mortalidad de hasta el 36% de los casos publicados (fundamentalmente en población de riesgo como inmunodeprimidos o enfermos crónicos).

En el año 2005 se describió el coronavirus HKU1¹⁵², con dos genotipos que pueden cocircular a la vez, con predominio en los meses de invierno.

Todos ellos se detectan con frecuencia en coinfección (hasta un 50% según las series¹⁵³) con otros virus respiratorios, y han sido menos estudiados en pacientes con infecciones graves hospitalizadas.

Patogenia

La transmisión de los virus OC43 y 229E se produce vía respiratoria por contacto con secreciones, siendo la propagación fundamental por gotitas. Se ha descrito también la propagación por contacto con heces, orina y la transmisión fecal-oral. Se cree que el MERS-CoV puede transmitirse de persona a persona (por contacto estrecho con enfermos), explicando la transmisión nosocomial documentada¹⁵⁴, si bien los camellos son un reservorio probable para el MERS-CoV y constituyendo la fuente animal de transmisión a los humanos¹⁵⁵.

Las células ciliadas epiteliales respiratorias, son el objetivo fundamental del CoV, produciendo lesión celular directa y respuesta inmunitaria con síntesis de citosinas (IL-8) e IFN- γ .

La patogenia del SARS es desconocida aunque se proponen 3 fases que incluyen la replicación viral seguida de hiperrespuesta inmune y destrucción a nivel pulmonar (donde se produce un daño alveolar con proliferación celular y formación de sincitios e infiltrados macrofágicos)¹⁴⁶. Hasta un 30-40% de los pacientes asocian síntomas gastrointestinales.

El MERS-CoV tiene un periodo de incubación de 5 días (rango 2-14 días)¹⁵⁶ en el que el paciente permanece asintomático, la respuesta inmunitaria producida conlleva liberación de citoquinas e inducción de apoptosis de linfocitos T (de ahí la linfopenia existente), produciendo daño alveolar, necrosis epitelial, edema, depósitos de fibrina y formación de membranas hialinas¹⁵⁷.

Son frecuentes las reinfecciones por coronavirus.

Clínica

Generalmente OC43 y 229E producen infecciones leves o moderadas de vías respiratorias superiores similares a los causados por HRV con congestión nasal, rinorrea

si bien se han descrito casos de afectación neurológica como encefalomiелitis aguda diseminada (OC43).

Los niños infectados por CoV-NL63 a menudo desarrollan croup con obstrucción de la vía aérea¹⁵⁸ al igual que el coronavirus HKU1¹⁵² que también produce sintomatología IVRA, BQL, neumonía y crisis asmáticas así como gastroenteritis aguda en algunos pacientes.

Los CoV casi siempre acompañan a otros virus respiratorios (en el caso de NL63 en el 52% de las infecciones ambulatorias y en el 72% de las que requieren hospitalización)¹⁵⁸ existiendo pacientes con infección asintomática en los que se ha aislado igualmente CoV.

El SARS-CoV presenta un curso clínico variable con fiebre, dificultad respiratoria, disnea, infección respiratoria baja, y linfopenia. Asocia síntomas gastrointestinales con diarrea y replicación activa viral a nivel intestinal. Analíticamente presenta coagulopatía y trombopenia así como alteración de la función hepática¹⁴⁷.

Coronavirus MERS-CoV puede presentar sintomatología pseudogripal inespecífica con mialgia, tos o síntomas gastrointestinales o evolucionar a neumonitis, hemoptisis e incluso fallo respiratorio, fracaso multiorgánico y muerte¹⁵⁶.

Se ha detectado la presencia del virus CoV-NL63 y del genoma viral, en pacientes con enfermedad de Kawasaki (vasculitis sistémica infantil con riesgo de desarrollar aneurismas coronarios)¹⁵⁹ si bien otros autores no han encontrado dicha asociación¹⁶⁰.

Diagnóstico

Al igual que en el resto de los virus, el diagnóstico puede realizarse por cultivo, pero en general se emplean técnicas de identificación genómica (PCR).

No se suele realizar detección de antígenos.

Tratamiento

El tratamiento que se realiza es sintomático siendo fundamental extremar las medidas higiénicas. Actualmente no hay tratamiento antiviral para uso clínico.

A pesar de los avances en el desarrollo de vacunas frente al MERS-CoV no existen disponibles aún para uso en humanos¹⁶¹.

ENTEROVIRUS (EV)

Los enterovirus (EV), son virus muy pequeños (20-30 nm), icosaédricos con genoma ARN de cadena simple y polaridad positiva, que pertenecen a la familia *Picornaviridae*.

La familia *Picornaviridae* incluye 9 géneros: *Enterovirus*, *Rhinovirus*, *Cardiovirus*, *Aphovirus*, *Hepatovirus*, *Paraechovirus*, *Erbovirus*, *Kobuvirus*, y *Teschovirus*.

Entre los enterovirus (llamados así porque la mayoría habitan y se replican en el aparato digestivo), los subgrupos más importantes son:

- Coxsackie virus (28 tipos)
- echovirus (enteric cytopathogenic human orphan virus)(29 tipos)
- enterovirus humanos (4 tipos A, B, C, D)
- poliovirus (3 tipos)

El enterovirus humano D68 (EV D68) pertenece a la especie D junto a otros tipos EV D70, EV D94 y EV D¹⁶².

El EV D-68 biológicamente es similar al rinovirus humano (de hecho previamente recibía la denominación de HRV-78), produciendo fundamentalmente patología respiratoria.

Existen más de 100 tipos antígenicos diferentes de EV, asociados a más de 20 síndromes clínicos distintos.

La cubierta proteica que constituye la cápside viral, contiene 4 proteínas estructurales diferentes: VP1, VP2, VP3 y VP4 (Figura 14).

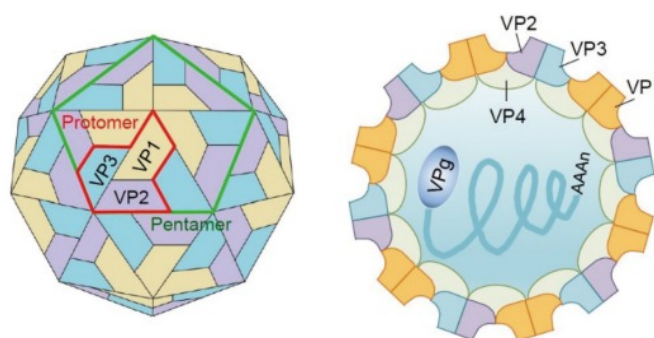


Figura 14. Estructura del enterovirus 71.

Introducción

Proteínas estructurales VP1-3, VP4. Proteína VPg (cebador para iniciar la transcripción por la ARN polimerasa). Tomado y modificado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5292356/pdf/cevr-6-4.pdf>

Técnicas de amplificación de ácidos nucleicos, secuenciación y análisis filogenético de la proteína VP1 (proteína que muestra una amplia variabilidad) han permitido identificar con mayor rapidez EV.

Los EV se han asociado a IR, en un pequeño porcentaje de casos y habitualmente en coinfección con otros virus. No se les ha prestado por ello gran atención hasta estos últimos años debido a la emergencia de un brote de interés mundial¹⁶³.

Hasta hace pocos años, se habían documentado, en diferentes lugares del mundo, casos aislados de infección por EV D-68, aunque su identificación se remonta al año 1962 en California¹⁶⁴, en pacientes pediátricos con patología respiratoria.

En el año 2014 se produjo en Estados Unidos¹⁶⁵ un brote epidémico de infección por Enterovirus D-68. Asoció enfermedad respiratoria grave predominantemente en pacientes pediátricos, asmáticos o con enfermedad pulmonar previa.

A raíz de ello se han identificado casos en todo el mundo (con circulación de varias cepas)¹⁶³.

En Europa la frecuencia de las infecciones respiratorias por enterovirus D-68 en niños pequeños e inmunodeprimidos hospitalizados ronda el 2-3%¹⁶⁶.

En España, según datos publicados por nuestro grupo¹⁶⁷, el EV D-68 supone el 2,5% de las IR agudas en pacientes hospitalizados y ambulantes.

Durante el brote epidémico de Estados Unidos en 2014, se notificaron al Centro de control de enfermedades (CDC), varios casos de parálisis flácida aguda en extremidades (manifestaciones poliovirus-like o pseudopolio por destrucción celular), encontrando una relación temporal y geográfica entre la parálisis y el enterovirus D-68¹⁶⁸.

En España a lo largo del año 2015 y 2016 se declararon 43 casos de parálisis flácida aguda en pediatría¹⁶⁹, detectando EV en 5 casos. Se identificó EV D68 en tres ocasiones (tanto a nivel de exudado respiratorio como rectal, con negatividad en todos los casos en líquido cefalorraquídeo). El rango de edad fue entre 22 meses y 4 años de edad. Clínicamente los pacientes presentaron parálisis de miembros, asociando una niña

parálisis bulbar. Los tres pacientes sufrieron parálisis residual. a los 2 meses tras la infección

Epidemiología

De distribución mundial, son virus ubicuos y muy estables en el ambiente.

El hombre es el único reservorio conocido.

En países con clima tropical las infecciones se producen durante todo el año. En países con clima templado la mayoría ocurren en verano y otoño¹⁷⁰, aunque también se dan casos en invierno.

El 70% de las infecciones por EV notificadas por la WHO se dan en menores de 10 años de edad aunque la incidencia en países europeos no esté completamente definida¹⁷⁰,

En nuestro medio en pacientes hospitalizados por patología respiratoria, se detectó Enterovirus D68 en el 2,5% de los casos siendo el cuadro clínico predominante el episodio de sibilancias¹⁶⁷. En los pacientes ambulatorios están menos estudiados, pero los cuadros clínicos detectados son similares y la frecuencia es también escasa¹⁶⁷

Patogenia

Fundamentalmente es un virus de transmisión fecal-oral, pero algunos tipos como el EV D-68 se transmiten a través de secreciones respiratorias.

Clínica

Se asocia a un amplio espectro clínico y de gravedad¹⁷¹, siendo la mayoría de los casos asintomáticos o con sintomatología inespecífica autolimitada (enfermedad mano-pie-boca, herpangina, pleurodinia, exantemas, rinitis).

Pueden ser responsables de síndromes febriles sin foco. Un estudio multicéntrico español¹⁷² incluyendo menores de 1 mes (n=84), detectó EV un 38% de los casos y paraechovirus en el 11% de los cuadros de fiebre sin foco.

Existen casos con afectación neurológica importante, parálisis muscular severa e incluso desenlace fatal.

Algunos EV con especial tropismo neurológico pueden causar cuadros de meningitis aséptica¹⁷³ siendo EV el virus causal de meningitis linfocitaria más frecuente¹⁷⁴.

EV D-68, también con una amplia variedad clínica puede cursar con situaciones graves que precisen ingreso hospitalario, terapia intensiva (meningoencefalitis, miocarditis,

pericarditis, parálisis flácida aguda) incluso casos fatales, como se documentó en el brote de Estados Unidos en 2014¹⁶⁸.

Diagnóstico

Se puede realizar aislamiento viral por cultivo celular, sin embargo, como en otros virus, lo más empleado es el diagnóstico molecular por estudio de RT-PCR en secreciones respiratorias, heces o líquido cefalorraquídeo (con una sensibilidad de hasta el 99% en algunas series)¹⁷⁵.

Habitualmente no se realiza genotipado de EV, reservándose para situaciones de brote o bien, para vigilancia epidemiológica en cuadros de polio like.

El genotipado de la proteína VP1 en muestras de secreciones respiratorias positivas a EV ha permitido identificar las secuencias antigénicas del EV-D68.

Tratamiento

Hasta la fecha no hay tratamiento antiviral disponible, siendo fundamental el tratamiento de soporte¹⁷⁵

Se han realizado algunos estudios con pleconaril, si bien la mayoría han sido en adultos con infección por HRV⁷⁵, no estando aún disponible para uso clínico.

La FDA China, ha aprobado dos vacunas inactivadas monovalentes frente al EV en diciembre 2015 y enero 2016 respectivamente, tras realizar ensayos clínicos en pacientes entre 6-36 meses de edad y observar una eficacia del 90% frente al síndrome boca-mano-pie producido por EV71 y 80,4% frente a enfermedades (herpangina, meningitis o encefalitis, síndrome febril, exantema viral e IR) secundarias a EV71¹⁷⁶.

COINFECCIONES VIRALES

Gracias a los métodos de detección basados en PCR, se ha conseguido identificar nuevos virus, permitiendo la detección simultánea de múltiples patógenos con una única muestra¹⁷⁷.

Sin embargo la relevancia clínica de las coinfecciones aún no está clara, ya que esas codetecciones¹⁷⁸ pueden identificar virus comensales en la orofaringe del niño (o con retraso en eliminación del virus tras una infección previa) y dada la alta sensibilidad de

las pruebas diagnósticas, ser determinados a pesar de no ser responsables de la sintomatología clínica del paciente¹⁷⁹.

Se produce persistencia en la liberación de ácidos nucleicos en las secreciones respiratorias tras una infección por algunos virus (picornavirus entre 1-3 semanas tras la infección, HRV alrededor de 30 días tras la infección)⁶⁸ que incluso pueden causar infecciones asintomáticas, lo cual dificulta aún más la interpretación de los resultados de PCR.

Hay documentadas liberaciones prolongadas de ácidos nucleicos de HRV en pacientes inmunocomprometidos (4 meses en un paciente pediátrico trasplantado con células madre¹⁸⁰ y en un adulto con hipogammaglobulinemia primaria¹⁸¹ y hasta 15 meses en receptores de trasplante pulmonar)¹⁸².

En casos de infección simultánea, se plantea la posibilidad de que exista competición entre virus, por ejemplo el HRV con un crecimiento rápido consigue reducir la replicación de otros virus, mientras que PIV con un crecimiento más lento se ve suprimido cuando coincide con otro agente viral¹⁸³.

En pocas ocasiones se realiza detección sistemática de agentes virales en pacientes con IRVA no hospitalizados (únicamente con fines epidemiológicos, en épocas de epidemia) dado el alto precio de las pruebas diagnósticas y la limitación de las medidas terapéuticas.

A nivel nacional el estudio de cohorte GENDRES¹⁸⁴ identificó coinfecciones virales en el 45% de los niños hospitalizados por IRVI (el par VRS-HRV 11,3%) y en el Reino Unido según datos del estudio IRIS (Immunopathology of Respiratory Infection Study) en el 29,9% de los pacientes (VRS-BoV y BoV-FLU en 5,2% casos) con mayor prevalencia en el grupo de edad entre 12-24 meses.

Existe controversia en la literatura, sobre la gravedad clínica de las coinfecciones respecto a infecciones por virus simple. La mayoría de publicaciones se basan en población hospitalizada o valorada en servicios de urgencias en niños < 5 años o en adultos con comorbilidades.

En algunos trabajos la coinfección viral con VRS o incluso con influenza A y B aumentan la severidad de la infección respiratoria^{177,185,186}, mientras otros no encuentran diferencias entre infecciones simples y múltiples^{187–189}.

Zimmerman *et al.*¹, publicaron en 2015 un estudio realizado en Pensilvania durante una época gripal invernal. Reclutaron 935 pacientes de todas las edades, con IR caracterizada por presencia de tos. Analizaron PCR a múltiples virus en frotis nasofaríngeo, el 69% de los pacientes tuvo una muestra positiva (60% a virus simple y 9% a múltiples virus). Los virus más frecuentemente codeterminados fueron VRS, CoV y FLU-A. Hubo diferencias significativas entre la prevalencia de coinfecciones en niños (8%) respecto a adultos mayores (5%) e incluso frente a adultos que no convivieran con niños en el hogar (5%) ($p < 0.001$).

Algunos autores han observado sintomatología más leve en infecciones múltiples respecto a las simples (menos fiebre, menor frecuencia de odinofagia y absentismo escolar/laboral¹). Apoya estos hallazgos la reciente revisión sistemática y metanálisis publicada por Scotta *et al.*¹⁸⁸, que concluyeron que coinfecciones virales no aumentaban la severidad de las IR en cuanto a tasas de hospitalización, duración del ingreso, necesidad de ventilación mecánica, oxígeno suplementario o ingreso en UCIP e incluso de mortalidad.

INFECCIONES RESPIRATORIAS VIRALES DE VÍAS ALTAS (IVRA)

Cada año cientos de miles de pacientes sufren IR que típicamente cursan con tos, fiebre y rinorrea y están causadas por una amplia variedad de virus.

Se considera infección aguda aquella con una duración ≤ 7 días.

La incidencia “de catarros comunes” disminuye con la edad, desde unos 6 episodios al año en pacientes pediátricos hasta 1-2 en población adulta; en el período comprendido entre principios de otoño y finales de la primavera.

La mayoría de las infecciones cursan de modo asintomático o con clínica leve y autolimitada, pero hay pacientes con síntomas moderados manejados de forma

ambulatoria que suponen una gran carga asistencial y económica (absentismo escolar, laboral de los progenitores) en épocas epidémicas¹⁹⁰.

En los primeros meses de vida las infecciones ambulatorias suelen ser banales siendo el diagnóstico de IRVA el predominante. La tasa global de hospitalización es baja rondando el 5,5% de los casos según las series¹⁹¹.

En el ámbito hospitalario el VRS se perfila como la primera causa de IRVI (bronquiolitis, episodios de sibilancias de repetición) por delante del HRV, pero a nivel ambulatorio el rinovirus se identifica como el agente causal más frecuente en cohortes de seguimiento de infecciones extrahospitalarias.

Bueno *et al.*¹⁹¹, en nuestro medio, publicaron los datos del seguimiento de una cohorte de lactantes durante los primeros 6 meses de vida, identificando al HRV en el 41,1% de las IR agudas ambulatorias y al VRS en el 35,2% de los casos.

Kusel *et al.*¹⁹², en Australia y tras seguimiento durante 12 meses de una cohorte de niños con antecedentes familiares de atopia y nivel socioeconómico medio-alto, detectaron HRV y VRS con una frecuencia del 48,3% y 10,9% respectivamente. Van Benten *et al.*¹⁹³, ampliaron el seguimiento de su cohorte holandesa reclutada al nacimiento hasta los 2 años de edad; encontrando HRV en el 58% de las infecciones ambulatorias y hasta en el 20% de los niños asintomáticos.

Pocos estudios se centran en infecciones o detecciones virales de niños asintomáticos¹⁹⁴. Nuestro grupo de trabajo evaluó este aspecto en niños sanos⁸³, identificando un virus respiratorio hasta en el 20% de los casos, siendo HRV el más prevalente (12% casos) seguido por AdV en 6.7%.

No obstante, prácticamente, todos los virus en diferentes proporciones pueden detectarse en niños asintomáticos, sin que se sepa claramente el papel de estas identificaciones^{83,178,195}.

BRONQUIOLITIS

La BQL se define como el primer episodio de dificultad respiratoria con crepitantes y/o sibilancias a la auscultación, precedido por sintomatología catarral de vías altas y tos, en niños menores de 2 años de edad⁸. Aunque algunos autores consideran que se debería restringir a menores de 12 meses¹⁹⁶.

Generalmente cursa en brotes epidémicos con un patrón de incidencia estacional, representando la principal causa de ingreso hospitalario por IVRI en menores de 24 meses¹⁹⁷.

Epidemiología

La presentación estacional del VRS, hace que la epidemiología de la BQL sea similar al tratarse del agente etiológico más prevalente.

En el hemisferio norte predomina en los meses fríos del año (finales de octubre hasta abril) con un pico de incidencia en enero-febrero¹⁹⁸. En nuestro país principalmente entre noviembre y abril (Figura 15). En países tropicales y subtropicales en épocas de lluvia¹⁹⁹ (entre abril y junio).

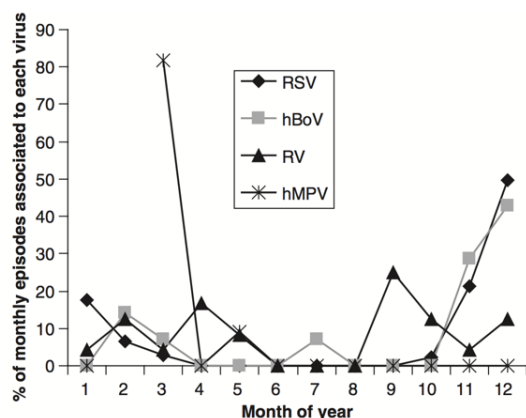


Figura 15. Distribución mensual de infecciones respiratorias.
Tomado Calvo *et al*²⁰⁰.

Hasta un tercio de los niños menores de dos años desarrolla una BQL y de ellos 1-2 de cada 100 precisan ingreso hospitalario^{201,202} siendo el pico de incidencia entre los 3 y los 6 meses de edad^{203,204}.

Introducción

En Estados Unidos, hasta el 20% de los menores de 12 meses desarrollan infección por VRS precisando ingreso en un 2-3% de los casos²⁰⁵ similar a datos de seguimiento de una cohorte española¹⁷ en la que la incidencia acumulada de ingreso por BQL en menores de 24 meses fue 1-3,5 % (2,5% en menores 12 meses, 3,7% en menores de 6 meses y 5% en los menores de 3 meses de edad).

La necesidad de ingreso en UCIP oscila entre el 6-11%²⁰² de las BQL que requieren hospitalización, siendo en nuestro país del 5-16%²⁶ (la mitad de ellos menores de un mes de vida).

Cuando se valoran lactantes con antecedente de prematuridad²⁰⁶, el número de hospitalizaciones en el primer año de vida es del 5,7% en aquellos con edad gestacional al nacimiento de 33-36 semanas, 6,6% entre las 29-33 semanas y 7% en menores o igual a 28 semanas. Datos que coinciden en el estudio multicéntrico intercontinental²⁰⁷ publicado recientemente, donde la tasa de ingreso por infección respiratoria VRS en los primeros 6 meses de vida de niños con antecedente de prematuridad (33-35 semanas de gestación) fue 4,1%, precisando UCIP el 29,7% de los mismos.

La cardiopatía congénita es un factor de riesgo independiente de hospitalización por infección respiratoria VRS (OR 5,94 IC 95% 1,26-27,16)²⁰⁸ con un porcentaje de ingresos por BQL en los primeros 6 meses del 12% y del 6,3% entre 6-12 meses²⁰⁶. La displasia broncopulmonar del mismo modo aumenta el riesgo de ingresar por infección VRS en el 56,2% de los menores de 6 meses y 21,4% entre los 6-12 meses de vida²⁰⁶.

El impacto económico que supone la BQL en todo el mundo es considerable, siendo el gasto sanitario global estadounidense en el año 2009 de 1,7 billones de dólares²⁰¹. En España las hospitalizaciones por BQL generaron en 2011 un coste económico anual de 87,7 millones de euros²⁰⁹.

La mortalidad varía según el nivel socioeconómico de los distintos países siendo del 1,6% a nivel mundial²¹⁰. En occidente se estima menor al 0,5%²¹¹. Estados Unidos publica tasas de mortalidad de menos de 100 niños al año²¹², Reino Unido de

8.4/100.000 niños²¹³ y en España la mortalidad por VRS en niños menores de 5 años es del 0,14%²⁰⁹. En países subdesarrollados como Kenia la mortalidad llega al 2,2%²¹⁴.

Factores de riesgo reconocidos de adquirir una bronquiolitis son^{17,29,197,215}:

- Padres fumadores. Principalmente exposición al tabaco durante la gestación (OR:1,6-4,3).
- Bajo peso al nacimiento (OR: 1,4-4,0).
- Sexo masculino (OR: 0,8-1,7).
- Asistencia a escuela infantil (OR 12,3) o convivencia con hermanos mayores escolarizados (OR: 1,4-2,4).
- Lactancia materna durante menos de 1-2 meses (OR 3,2).
- Estrato socioeconómico bajo, hacinamiento (más de 4 convivientes OR 1,9).

Los factores de riesgo de sufrir complicaciones o BQL grave son^{17,29,197,215}:

- Edad menor de 3 meses.
- Enfermedad pulmonar crónica (displasia broncopulmonar)(OR: 2,2-6,3).
- Cardiopatías complejas con compromiso hemodinámico (OR: 12,7) o con hiperaflujo pulmonar.
- Prematuridad (OR: 1,6-4,3).
- Inmunodepresión.
- Fibrosis quística.
- Cromosomopatías.
- Enfermedad neurológica (OR 3,6).
- Defectos anatómicos de la vía aérea.

Los varones ingresan con mayor frecuencia que las niñas y en zonas urbanas con mayor frecuencia que en el ámbito rural²⁰⁶. Diferencias en el desarrollo de la vía aérea y factores genéticos intentan explicar estas diferencias entre géneros²¹⁶.

En la cohorte Tucson⁷ se evaluó la función pulmonar en los primeros meses de vida poniendo de manifiesto que las niñas tenían una función pulmonar mayor que los varones, pudiendo explicar el hecho de que los niños tengan infecciones más prevalentes y más graves que las niñas.

Hasta un 40-50% de los niños ingresados por BQL padecerán episodios recurrentes de sibilancias en los meses posteriores²¹⁷.

Etiología

Típicamente la BQL ocurre en contexto de infecciones virales. El agente etiológico más común es el VRS representando el 50-75% de los casos que precisan ingreso hospitalario, tras él se encuentra el HRV (10-30%), hMPV (3-21%), AdV (2-14%), BoV (7-10%), FLU (2-10%) y PIV (0,5-7%)¹⁷.

Gracias al avance del diagnóstico molecular, se han documentado coinfecciones aproximadamente en un tercio (29,8%)²⁰ de los niños hospitalizados con BQL siendo la asociación VRS-HRV la más frecuente (15,4%). Mansbach *et al.*²⁰ realizaron seguimiento durante 3 años en Estados Unidos de 2207 niños menores de 24 meses de edad con BQL grave. Aislaron algún virus respiratorio en el 64% de los casos, siendo el VRS el responsable del 72% de los casos, HRV en 26%.

Nuestro grupo publicó en 2010²⁰⁰ el seguimiento prospectivo de 318 niños con BQL grave, con una media de edad 6 meses, identificando al menos un virus en 87% de los casos (71,2% infecciones simples y 28,7% dos o más virus) con claro predominio de VSR (61% de los casos) frente a HRV (17%) y al resto de virus respiratorios. (Figura 16)

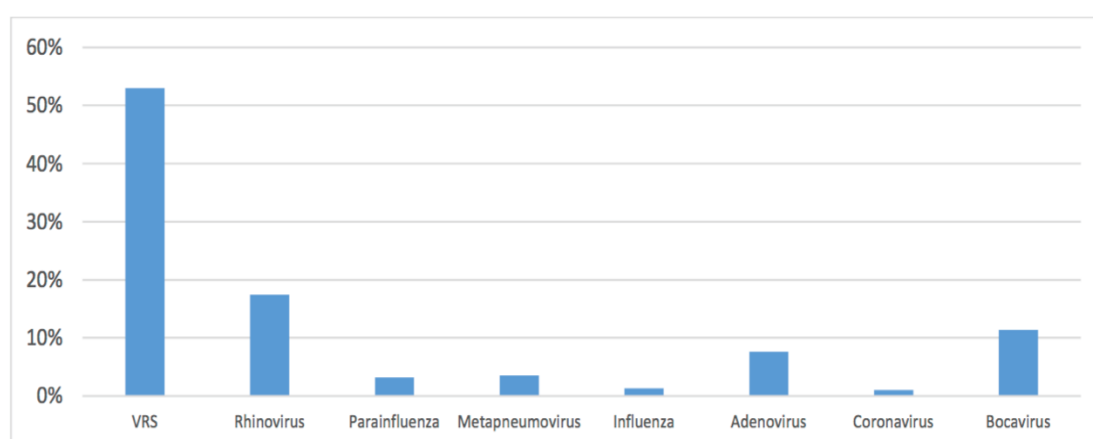


Figura 16. Etiología de la Bronquiolitis aguda. Tomado de Calvo *et al* 2010²⁰⁰.

Patogenia

La bronquiolitis por VRS es altamente transmisible y la fuente de infección suele ser un niño o adulto con IR inespecífica, asintomática o bien fómites contaminados por el virus.

Tras contacto con las secreciones respiratorias de un paciente infectado el lactante inhala las gotitas respiratorias, transcurrido un período de incubación de 4-6 días los virus se propagan por las vías respiratorias superiores e inferiores.

La replicación viral, el edema y la inflamación local aumentan la secreción mucosa con empeoramiento de la función ciliar epitelial.

Se produce una disminución en el transporte de secreciones y detritus celulares, con una fusión entre células infectadas y no infectadas, contribuyendo a la obstrucción de los bronquiolos terminales por tapones de moco, con el consiguiente atrapamiento aéreo aparición de atelectasias y alteración del flujo de aire pulmonar²⁰⁵.

La obstrucción se intensifica por la inflamación asociada a nivel epitelial y peribronquiolar, con un acúmulo de células proinflamatorias: linfocitos, neutrófilos, macrófagos y eosinófilos²¹⁸ (Figura 17).

Introducción

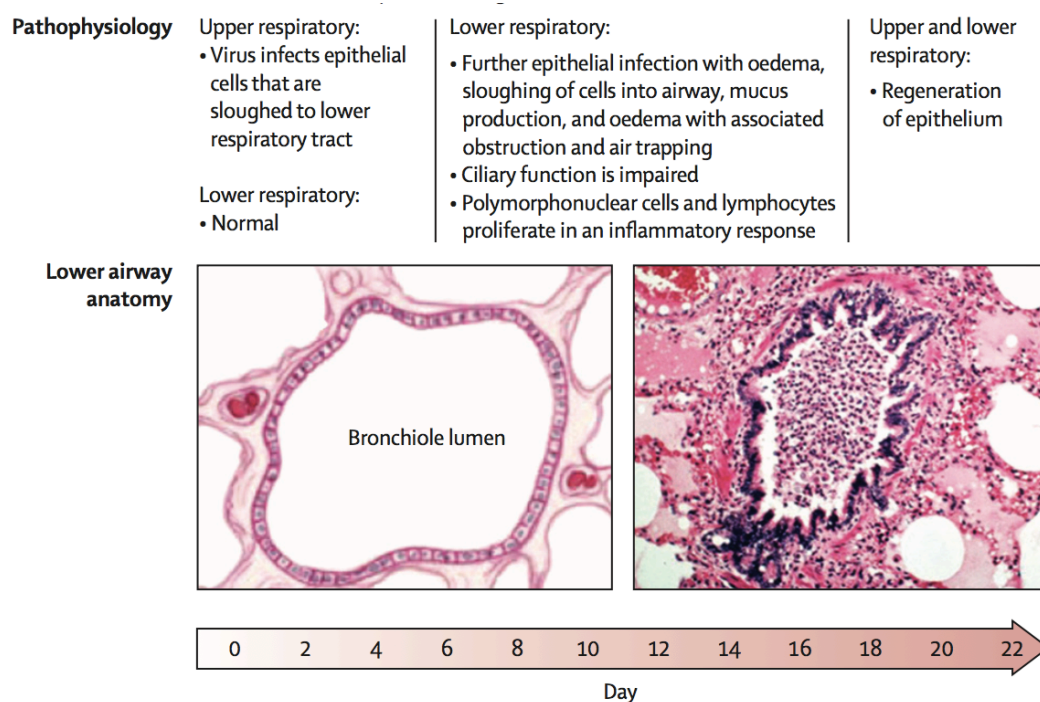


Figura 17: Fisiopatología de la bronquiolitis viral. Tomado de [http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736\(16\)30951-5.pdf](http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(16)30951-5.pdf)

En la infección por VRS se conforman masas celulares gigantes características llamadas “sincitios”²¹⁹.

La entrada de calcio a la fibra muscular peribronquiolar produce broncoespasmo con disminución del calibre de la vía aérea, atrapamiento de aire e incremento de la capacidad pulmonar residual.

La dificultad respiratoria puede ser progresiva con aparición de acidosis respiratoria, hipoxemia e insuficiencia respiratoria aguda.

Clínica

Precedida por sintomatología catarral de vía alta (rinorrea, fiebre, irritabilidad, rechazo de la alimentación), el paciente desarrolla dificultad respiratoria, asociando tos seca, taquipnea, sibilancias/crepitantes, así como grados variables de distrés respiratorio (retracciones intercostales, subcostales, aleteo nasal)³⁰.

El aumento del trabajo respiratorio puede ser progresivo.

Introducción

Habitualmente la evolución es favorable con resolución de los síntomas en unos 12 días pudiendo persistir en algunos casos hasta 28 días²²⁰ (Figura 18).

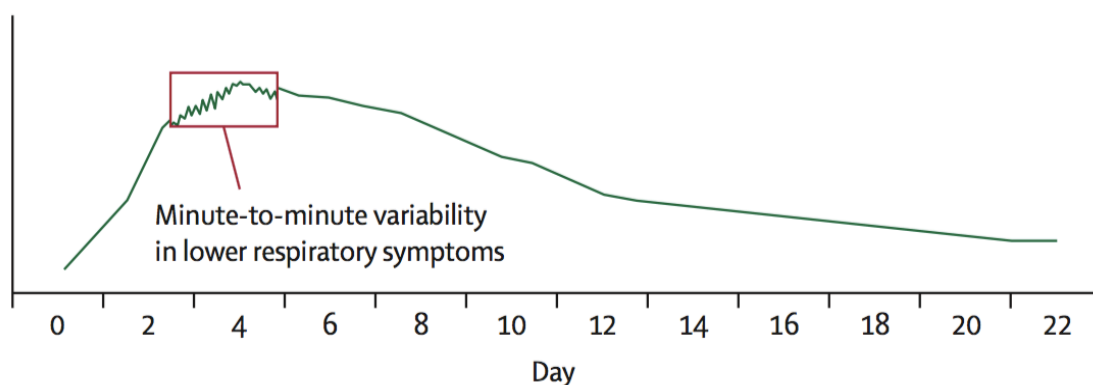


Figura 18: Progresión de los síntomas de la bronquiolitis aguda. Tomado de [http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736\(16\)30951-5.pdf](http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(16)30951-5.pdf)

Existen varias escalas de puntuación gravedad de la BQL sin clara evidencia de su eficacia. Una de las más empleadas es la escala de Wood Downes modificada por Ferrés²²¹ (Tabla 1).

Escala de Wood-Downes modificada por Ferrés						
Puntuación	Sibilancias	FR (rpm)	FC (lpm)	Entrada de aire	Tiraje	Cianosis
0	No	< 30	< 120	Buena Simétrica	No	No
1	Final espiración	31-45	> 120	Regular simétrica	Subcostal + intercostal superior	Si
2	Toda la espiración	46-60		Muy disminuida	Previo + supraclavicular + aleteo nasal	
3	Inspiratorias y espiratorias	> 60		Tórax silente (ausencia de sibilancias)	Previo + intercostal superior + supraesternal	
Crisis Leve: 1-3 puntos; Crisis moderada: 4-7 puntos; Crisis grave: 8-14 puntos						

Tabla 1. Escala de Wood-Downes modificada por Ferrés²²¹. FR: frecuencia respiratoria (rpm: respiraciones por minuto). FC: frecuencia cardíaca (lpm: latidos por minuto)

El atrapamiento aéreo y la aparición de áreas de atelectasia pueden comprometer la función pulmonar desarrollando de hipoxemia y/o hipercapnia. Pacientes prematuros, especialmente menores 32 semanas de gestación y lactantes menores de 2 meses de edad, pueden presentar pausas de apnea en fases precoces de la enfermedad sin otra sintomatología clínica^{216,222}.

La BQL por VRS puede asociar sintomatología sistémica neurológica, cardiovascular, hepática e incluso endocrinológica²²³.

Los criterios de hospitalización e ingreso en UCIP se detallan en la tabla 2.

Criterios de ingreso hospitalario

- Mal estado general, letargia
- Deshidratación
- Rechazo marcado de las tomas.
- Polipnea marcada para la edad del paciente
- Saturación transcutánea de O₂ < 90-92% (ambiental)
- Historia de apnea
- Edad menor de 4-6 semanas.
- Prematuridad (especialmente < 32 sem de EG)
- Distrés respiratorio grave
- Patología crónica de base (cardiopatía, neuropatía, inmunodepresión)
- Situación sociofamiliar desfavorecida. Distancia lejana a domicilio.

Criterios de ingreso en cuidados intensivos (UCIP)

- Pausas de apnea con bradicardia y/o cianosis
- Saturación O₂ < 90% (presión parcial O₂ < 60 mmHg) con FiO₂ 0.4
- Hipercapnia (PaCO₂ >65 mmHg)
- Acidosis respiratoria o mixta con pH < 7.2

Tabla 2. Criterios de ingreso hospitalario y en Unidades de Cuidados Intensivos.
FiO₂: fracción inspirada de oxígeno. PaCO₂: presión parcial dióxido de carbono.
Tomado y modificado de Parra *et al.*²²⁴.

Diagnóstico

El diagnóstico es principalmente clínico basándose en la anamnesis y la exploración física. La técnica “gold estándar” de diagnóstico virológico es el cultivo viral, pero como ya hemos ido mencionando en los diferentes virus, hoy día ha sido desplazada por test antígenicos en la cabecera del paciente y por técnicas de PCR.

Existen test rápidos realizados en aspirados nasales que detectan antígenos virales o por inmunofluorescencia (VRS, Influenza, adenovirus, parainfluenza) recomendables en pacientes que precisan ingreso, y que facilitan el aislamiento del paciente, para intentar así evitar la transmisión nosocomial¹⁶.

Las técnicas moleculares de determinación de PCR facilitan la vigilancia epidemiológica. Las pruebas de imagen y analítica sanguínea se limitan a pacientes seleccionados con cuadros graves o curso clínico atípico.

Diagnóstico Diferencial

Aunque el cuadro clínico de la BQL es característico, se debe realizar diagnóstico diferencial con algunas otras situaciones, en especial en los casos con evolución tórpida (Tabla 3).

Bronquiolitis Aguda. Diagnóstico diferencial
<ul style="list-style-type: none">• Neumonía.• Laringitis.• Fibrosis Quística.• Cardiopatía. Anillo vascular.• Reflujo gastroesofágico.• Cuerpo extraño en vía aérea.• Malformación de la vía aérea• Enfisema lobar congénito.• Síndrome pertusoide.• Otros

Tabla 3: Diagnóstico diferencial de la BQL. Modificado de http://www.neumoped.org/docs/GPC_bronquiolitis_AIAQS_completa.pdf

Tratamiento

La BQL generalmente es un cuadro autolimitado, pudiendo ser manejado de forma ambulatoria por los familiares y realizando un control clínico estrecho por el pediatra. Se extrapolan tratamientos empleados en niños mayores y adultos asmáticos, pero en la actualidad no existe evidencia científica de la eficacia en la BQL.

El tratamiento de soporte con aspiración de secreciones respiratorias, oxigenoterapia, fluidoterapia y asistencia respiratoria según necesidades, constituye la opción

terapéutica más beneficiosa^{29,225}, siendo el objetivo fundamental garantizar la hidratación y la oxigenación del paciente²²⁶.

En casos moderados-graves es posible realizar una prueba terapéutica con broncodilatadores inhalados empleando salbutamol nebulizado (en mayores de 6 meses de edad) o adrenalina.

Cuando se produce insuficiencia respiratoria aguda la oxigenoterapia de alto flujo, ventilación mecánica no invasiva y heliox en algunos casos, pueden ser alternativas de uso hospitalario.

Ante la existencia de pausas de apnea se podrían considerar metilxantinas y en pacientes con fallo respiratorio ventilación mecánica invasiva e incluso administración de surfactante.

A nivel preventivo el empleo de palivizumab en pacientes seleccionados disminuye el riesgo de IVRI por VRS.

1. Aspiración nasal e hidratación

De forma ambulatoria es importante vigilar el estado de hidratación del paciente y su capacidad para ingerir líquidos/alimentos vía oral. El alivio de la obstrucción de las vías respiratorias superiores con aspiraciones nasales facilita la ingesta y produce bienestar al niño.

La vigilancia domiciliaria del estado clínico, la dificultad respiratoria y la tolerancia digestiva así como el tratamiento sintomático de la fiebre son fundamentales en estos pacientes.

2. Oxígeno

Existe controversia en el nivel de Saturación de oxihemoglobina (Sat O₂) a partir del cual suplementar para evitar la hipoxia. Las recomendaciones de las guías NICE²⁰³ 2015 (National Institute for Health and Care Excellence) y españolas²⁹, recomiendan establecer el punto de corte en 92% de saturación. La Asociación americana de pediatría (AAP)³⁰ en 2014 situó el límite en 90% (siempre que no haya acidosis), considerando que saturaciones de O₂ por encima de 89% aseguran la entrega de oxígeno (O₂) a los tejidos.

Se debe tener en cuenta que en niños sanos se producen episodios transitorios de hipoxemia sin asociar complicaciones²⁰⁵.

Aunque en la práctica parece útil la oxigenoterapia de alto flujo (OAF)(con cánulas nasales humidificadas), no se ha demostrado de manera fehaciente la efectividad de esta modalidad de terapéutica a la hora de reducir la duración de la tos y del ingreso hospitalario en pacientes con BQL²²⁷.

Se decidirá la administración de O₂ suplementario en función de la SatO₂ por pulsioximetría conjuntamente con los signos de dificultad respiratoria²⁹.

3. Beta 2 agonistas (salbutamol, adrenalina)

Los broncodilatadores se han utilizado ampliamente en el tratamiento de la BQL, principalmente por la presencia de sibilancias y por extrapolación de la terapia del asma.

El salbutamol por su efecto broncodilatador, y la adrenalina por el efecto alfa y beta adrenérgicos, favorece la dilatación bronquial y la reabsorción del edema (por vasoconstricción). Actualmente no existe evidencia científica de la utilidad en el tratamiento de la BQL al no modificar el curso de la enfermedad, si bien pueden mejorar de forma transitoria los scores de gravedad²²⁸, proporcionando un mayor confort al niño.

Las últimas recomendaciones de la guía NICE 2015 refuerzan las indicaciones de la AAP 2014, no considerando necesario la realización de una prueba terapéutica con salbutamol²²⁸. No obstante, algunos autores²²⁹ la indican en pacientes hospitalizados, suspendiendo su administración si no se objetiva respuesta clínica (empleando las escalas de valoración).

En pacientes con predisposición familiar de asma-atopia, o si las sibilancias son el síntoma predominante (sin asociar crepitantes a la auscultación) e incluso en episodios sugestivos de asma o sibilancias recurrentes (SR) se podría realizar una prueba terapéutica con salbutamol y suspender en caso de ausencia de respuesta²⁰³.

4. Esteroides

Según datos de una revisión sistemática Cochrane de 2013²³⁰ la terapia corticoidea (inhhalada o sistémica), no reduce los ingresos hospitalarios de pacientes ambulatorios ni la duración de la estancia hospitalaria cuando se compara con placebo. Al no proporcionar beneficios significativos, no se recomienda su utilización rutinaria.

5. Antileucotrienos

No está demostrada la eficacia de los antagonistas de los receptores de leucotrienos (montelukast) en el tratamiento de la BQL.

En una revisión Cochrane²³¹ incluyendo 1296 participantes < 2 años ingresados por BQL no se pudo concluir de forma definitiva la utilidad de los inhibidores de los leucotrienos sobre la duración de la estancia hospitalaria y puntuación de gravedad clínica de los lactantes con BQL.

6. Terapia respiratoria

La fisioterapia respiratoria no se recomienda de rutina. Las técnicas empleadas de vibración y percusión no reducen la estancia ni la necesidad de oxígeno. La aspiración de secreciones respiratorias profundas, se han relacionado con prolongación de la estancia hospitalaria²⁰⁵.

7. Solución hipertónica 3%

El suero salino nebulizado por su efecto osmótico, reduce el edema submucoso y la viscosidad del moco facilitando así el aclaramiento mucociliar, pudiendo ser considerado en pacientes hospitalizados. Se ha documentado mejoría de los síntomas en pacientes con score de gravedad moderado-grave cuando la estancia se prolonga más de 72 horas, reduciendo la duración del ingreso hospitalario en 1,9 días. Las guías españolas y la AAP 2014 recomendaban su uso, pero la guía NICE 2015 lo desestima. En los últimos meses, publicaciones con resultados contradictorios añaden más controversia al empleo de las nebulizaciones de suero salino hipertónico^{30,232,233}.

8. Antibióticos

La tasa de bacteriemia en pacientes febriles con BQL es muy baja (0.2%), no recomendándose el uso de antibióticos salvo en casos de infección bacteriana

concomitante o sospecha clínica elevada; pudiendo estar justificados en pacientes que precisen intubación y ventilación mecánica por fracaso respiratorio.

9. Soporte respiratorio adicional

En pacientes con hipoxemia, que no responde a oxigenoterapia, hipercapnia, fatiga muscular y fallo respiratorio puede ser necesario soporte respiratorio no invasivo²⁶. Se puede emplear presión positiva continua en la vía respiratoria (CPAP), presión positiva en dos niveles (inspiratorio y espiratorio) durante la respiración (BIPAP) o en algunos casos soporte invasivo (intubación y ventilación mecánica).

10. Antivirales

Aunque la ribavirina ha sido usada en BQL, su eficacia es limitada en niños sanos, y los efectos secundarios (supresión medular) y riesgos para el personal sanitario (teratogenicidad y carcinogenicidad) restringen su prescripción.

Son diversos los fármacos antivirales que se encuentran en investigación para el tratamiento de la bronquiolitis por VRS, si bien no hay ninguno disponible en el mercado en el momento actual.

11. Inmunoprofilaxis pasiva (palivizumab)

Anticuerpo monoclonal humanizado, obtenido por tecnología ARN recombinante, dirigido contra la proteína F (fusión) del VRS, dificultando la entrada a la célula y previniendo así la infección.

Reduce el riesgo de hospitalización por infección VRS en el 39-78% de los pacientes.

Tiene unas indicaciones concretas para pacientes con riesgo de desarrollar enfermedad grave por VRS.

Las indicaciones de uso, varían según las agencias o sociedades científicas, siendo diferentes para la AAP³⁰, que para la Sociedad Española de Neonatología en nuestro país^{32,33}. Finalmente en Ministerio de Sanidad y las Comunidades Autónomas, dictan sus propias recomendaciones. Todas ellas coinciden en la principal indicación que son los recién nacidos menores de 28 semanas y los niños con cardiopatías congénitas severas.

12.El futuro

En la última década estudios experimentales y ensayos clínicos con nuevos antivirales y vacunas frente al VRS ofrecen un futuro esperanzador^{234,235} en el tratamiento de esta patología tan prevalente y con tan escasas opciones terapéuticas²³⁶.

Prevención

Es prioritaria la educación para la salud en la población para evitar tabaquismo en mujeres gestantes así como el tabaquismo pasivo en el domicilio, por su relación clara con los procesos respiratorios de vías bajas en los menores de 3 años. Así mismo, fomentar la lactancia materna al menos 6 meses intentando disminuir la morbilidad de la BQL en los primeros meses de vida.

Las medidas higiénicas con desinfección y lavado de manos frecuentes son esenciales para evitar la transmisión.

Por último el empleo de palivizumab en los casos seleccionados.

Si los niños ya han desarrollado la BQL, se debe instruir a los padres en la vigilancia estrecha, informar adecuadamente de los signos de empeoramiento clínico y realizar un seguimiento clínico por el pediatra para evitar complicaciones, sobre todo en pacientes de riesgo²⁹.

EPISODIOS DE SIBILANCIAS Y SIBILANCIAS RECURRENTE

La *sibilancia* es un signo inespecífico ocasionado por una restricción al flujo aéreo a través de las vías respiratorias, manifestado como un sonido continuo tipo “silbido” durante la respiración, producido por un flujo turbulento que causa oscilación de la pared bronquial²³⁷.

Durante la infancia y especialmente en los primeros años de vida, la luz bronquial es estrecha, motivo por el cual las sibilancias son un signo frecuente a esta edad, si bien este síntoma puede deberse o asociarse a varias enfermedades en la infancia, las dos más frecuentes son BQL y asma²³⁷.

Existe una cierta tendencia a diagnosticar de BQL a todo lactante que presenta sibilancias a la auscultación, en contexto de una infección respiratoria de vías altas, y como se refirió previamente se considera BQL únicamente el primer episodio.

En lactantes en ocasiones resulta difícil diferenciar entre un episodio de sibilancias viral y bronquiolitis aguda, sobre todo si no conocemos los antecedentes del niño.

Todos los episodios de dificultad respiratoria y sibilancias, tras el inicial de BQL, se consideran “episodios de sibilancias”, definiendo “sibilancias recurrentes” cuando el paciente presenta al menos 3 episodios de sibilancias²³⁸.

Algunos autores consideran sibilancias recurrentes a la presencia de 3 episodios en los primeros dos años de vida, cuando el primero se ha producido en los primeros 12 meses de vida²³⁸.

Los lactantes que precisan hospitalización por BQL, tienen mayor predisposición de padecer sibilancias recurrentes (hasta un 50% de los niños según las series)²³⁹

Prevalencia

Las sibilancias son un síntoma común en la etapa lactante y preescolar. Uno de cada tres niños ha tenido un episodio de sibilancias antes de cumplir los 3 años y alrededor del 50% de los niños tienen al menos un episodio de sibilancias antes de los 6 años de edad²⁴⁰. La mayoría son sibilancias transitorias y en relación con infecciones virales²⁴¹.

EL Estudio Internacional de Sibilancias en Lactantes (EISL)²⁴² (multicéntrico, transversal con 17 países participantes de América latina y Europa) se desarrolló en 2005 para determinar la prevalencia de las sibilancias, frecuencia y severidad, factores de riesgo y relación con otras enfermedades respiratorias, en lactantes en sus primeros 12 meses de vida. Incluyó 30.093 niños entre 12 y 15 meses de edad y estableció una prevalencia de SR del 15% en países europeos y del 21.4% en Latinoamérica, lo que sugiere una asociación con el nivel socioeconómico del país²⁴² (Figura 19).

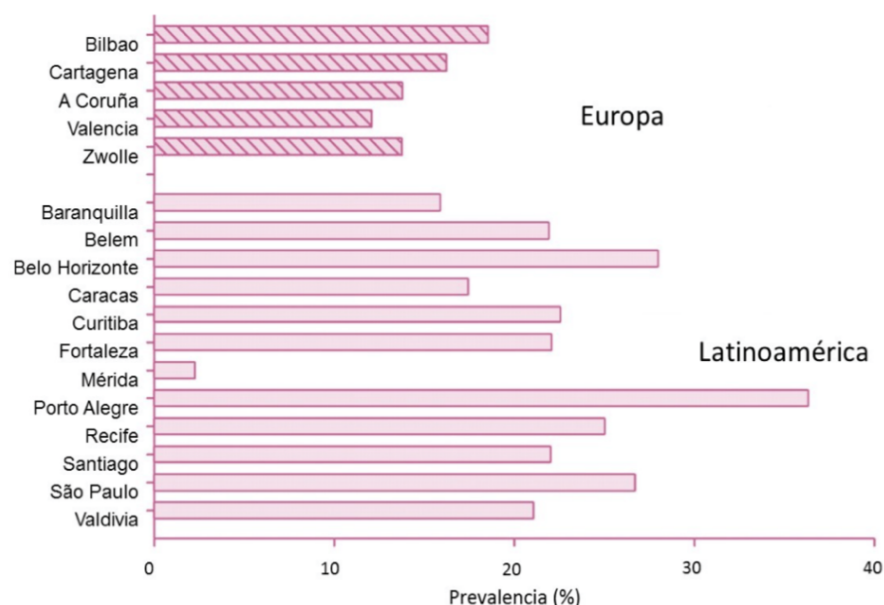


Figura 19. Prevalencia de SR durante el primer año de vida en centros Europeos y Latinoamericanos²⁴². Tomado de http://continuum.aeped.es/files/guias/Material_descarga_unidad_1_asma.pdf

Los episodios de sibilancias, representan un porcentaje muy elevado de las consultas pediátricas en los primeros años de vida implicando un importante impacto económico, afectando de forma significativa la calidad de vida del paciente y de su familia²⁴³, constituyendo en países en vías de desarrollo un problema importante de salud pública.

El estudio EISL refiere un 71% de visitas a urgencias por sibilancias recurrentes en el primer año de vida con una tasa de hospitalización del 26,8%²⁴². A pesar de la alta prevalencia de sibilancias en la primera infancia, el 60% de los pacientes está libre de síntomas a los 6 años de vida y la mayoría están asintomáticos a los 11-16 años²⁴⁴.

Tipos de sibilancias

Gracias al seguimiento clínico de cohortes de niños desde el período neonatal, se ha conseguido determinar la existencia de diferentes patrones de sibilancias. La más conocida es la cohorte Tucson⁷, puesta en marcha en 1980 con el objetivo de valorar la epidemiología, evolución clínica y factores de riesgo de asma a lo largo de la vida.

Distinguió 3 fenotipos de sibilancias en los primeros años de la vida, habitualmente asociados a infecciones virales, cediendo la mayoría a los 3 años de edad, aunque un

grupo (especialmente aquellos con predisposición genética) evolucionó a desarrollo de asma bronquial (Tabla 4 y figura 20).

1- SIBILANCIAS TRANSITORIAS PRECOCES (60%)

Aparecen el primer año de edad e independientemente de las intervenciones terapéuticas realizadas se normalizan a los 3-5 años de edad. La función pulmonar está disminuida al nacimiento pero mejora con el tiempo siendo normal a los 11 años de edad. A los 6 años y a pesar de que hayan cedido las sibilancias persiste la función pulmonar discretamente inferior respecto a la de niños que nunca han presentado sibilancias.

No asocia factores de riesgo familiares de asma-alergia pero se observó asociación con la prematuridad, el tabaquismo pasivo durante el embarazo y postnatal, el género masculino, la asistencia a guardería y el tener hermanos mayores^{245,246}.

2- PERSISTENTES NO ATÓPICAS (20%)

Comienzan en los primeros 12 meses de vida, generalmente tras una bronquiolitis (por VRS, HRV, hMPV), responden a los broncodilatadores y persisten a los 6 años.

La función pulmonar es normal al nacimiento pero progresivamente se deteriora hasta los 6-11 años con normalización a los 13 años.

Afecta a ambos sexos por igual y tampoco asocian historia familiar o personal de atopia.

3- PERSISTENTES ATÓPICAS O ASMA (20%).

Aparecen a partir del año de vida y predominan en varones.

Existen estigmas personales o familiares de atopia (alergia alimentaria, eccema atópico, elevación de Ig E, eosinofilia).

La función pulmonar es normal al nacimiento con disminución progresiva hasta los 6 años, persistiendo el deterioro hasta los 13 años e incluso la edad adulta. (Tabla 4).

Características de los Patrones de sibilancias			
	Precoces (60 %)*	Persistentes no atópicas (20 %)*	Atópicas/Asma (20 %)*
Inicio	Primer año	Primer año	Segundo año
Función pulmonar al nacimiento	Disminuida. Mejora con el tiempo	Normal	Normal (disminuye después)
Prematuridad	+	+/-	-
Tabaquismo pasivo prenatal	++	+	-
Infecciones víricas	+	+ (Antecedente de bronquiolitis)	-
Hermanos/asistencia a guardería	+	+	-
Historia familiar alergia/asma	-	-	+
Ig E elevada	-	-	+
Género predominante	Varones	ambos	Varones
Desaparecen	Alrededor de los 3 años	En torno a los 11-13 años	No desaparecen
* Porcentaje total de sibilancias en niños < 3 años			

Tabla 4. Características de los patrones de sibilancias.

Tomado de

http://monograficos.fapap.es/adjuntos/monografico1respiratorio/respiratorio_06_sibilancias.pdf

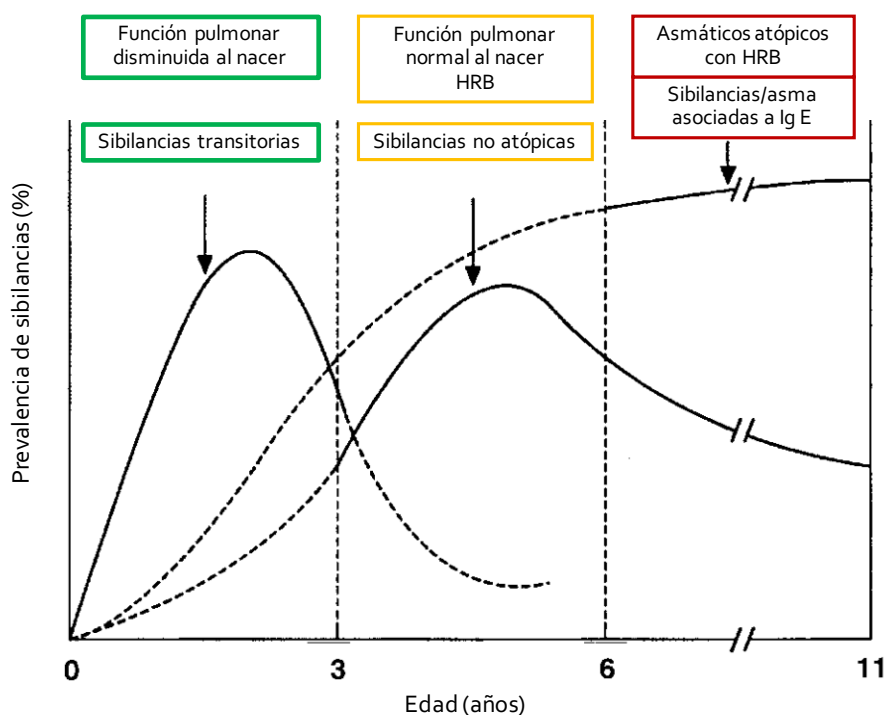


Figura 20. Patrones de Sibilancias. Tomado y modificado de Castro Rodríguez JA²⁴⁷.

Un pequeño porcentaje de los lactantes con sibilancias de repetición en los primeros años de vida, son asmáticos verdaderos con inicio precoz de los síntomas.

Realizar una confirmación diagnóstica en esta edad tiene dificultades técnicas por lo limitado de las pruebas diagnósticas. Es por ello que la Sociedad Europea de Respiratorio (ERS) (European Respiratory Society) recomienda no usar el término de asma en la edad preescolar, empleando el de “sibilancias” como terminología estándar^{241,248}. Propone una nueva clasificación en función del desencadenante y patrón temporal y de la duración (transitorias, comienzo tardío o persistentes), de las sibilancias.

1. SIBILANCIAS EPISÓDICAS POR UN SOLO VIRUS:

- Episodios aislados de sibilancias, coinciden con catarrros de vías altas. Entre exacerbaciones permanecen asintomáticos aunque recurren en épocas de epidemia.
- Factores de riesgo: prematuridad, alteración de la función pulmonar, menor edad, tabaquismo materno.
- Rinovirus y VRS se relacionan con aumento del número de sibilancias recurrentes.

2. SIBILANCIAS PRODUCIDAS POR MÚLTIPLES DESENCADENANTES (virus, llanto, risa, tabaquismo pasivo, alérgenos)

- Característicamente mantienen síntomas en intercrisis, siendo más probable que persistan.

Esta clasificación presenta la limitación de que un paciente puede solapar características de ambos tipos de sibilancias o incluso puede cambiar con el tiempo²⁴¹.

Índice predictivo de asma

Dado que un gran número de pacientes asmáticos en la edad adulta, comenzaron en primeros años de vida con sibilancias de repetición, se considera que existe un solapamiento entre ambas patologías, por lo que hacer el diagnóstico precoz de esos pacientes con riesgo de asma en el futuro, sería interesante para identificarlos y poder

emplear herramientas terapéuticas.

Castro-Rodríguez *et al.*²⁴⁹, presentaron un índice predictor de asma (IPA), validado en estudios longitudinales (cohorte Tucson) y aplicable a niños; con intención de identificar el subgrupo de pacientes preescolares con sibilancias recurrentes y riesgo elevado de desarrollar asma persistente (Tablas 5 y 6). Pocos años más tarde Gilbert *et al.*²⁵⁰, propusieron un IPA modificado en el que incluyeron la sensibilización a aeroalergenos dentro de los criterios mayores y la sensibilización alimentaria (leche, huevo o cacahuete) en los criterios menores, que podría ayudar a predecir la evolución clínica y considerar herramientas terapéuticas, aún sabiendo que un porcentaje de niños no se clasifica correctamente (Tablas 5 y 6).

Índice predictivo de asma (IPA)	
Castro Rodríguez	Guilbert
Criterios Mayores	
Historia de asma en alguno de los padres	Historia de asma en alguno de los padres
Diagnóstico de eccema atópico en el niño	Diagnóstico de eccema atópico en el niño
	Sensibilización alérgica a uno o más neumoalergenos
Criterios Menores	
Diagnóstico médico de rinitis alérgica	Sensibilización a leche, huevo o cacahuete
Sibilancias no relacionadas con resfriados	Sibilancias no relacionadas con resfriados
Eosinofilia en sangre periférica > ó = 4%	Eosinofilia en sangre periférica > ó = 4%
IPA positivo: 1 criterio mayor ó 2 menores	

Tabla 5. Índice predictivo de asma.

Índice predictivo de asma Castro Rodríguez						
Riesgo de asma	Sensibilidad	Especificidad	Valor predictivo positivo	Valor predictivo negativo	LH +	LH -
A los 6-8 años	22	97	77	90	7.3	0.80
A los 11-13 años	15	97	47	85	5	0.88
A los 6-13 años	16	97	77	68	6.0	0.86

Tabla 6. Índice predictivo de asma según Castro Rodríguez²⁵¹

LH +: cociente de probabilidad positivo (sensibilidad/1-especificidad).

LH -: cociente de probabilidad negativo (1-sensibilidad/especificidad)

Por tanto, si un lactante tiene sibilancias de repetición (3 o más episodios²⁵²) en los primeros 3 años de vida) y cumple 1 criterio mayor o dos menores del IPA, presentará asma en la edad escolar con una certeza del 77%, y por el contrario si el IPA es negativo no padecerá asma atópico en la edad adulta, con una probabilidad del 68% .Los niños con IPA positivo tienen 7 veces más probabilidades de tener asma en la edad escolar que los que lo tienen negativo (*odds ratio* OR = 7,1; intervalo de confianza IC del 95%, 3,5-14,1)²⁴⁷.

Etiología de las sibilancias recurrentes

La etiología de las sibilancias recurrentes es multifactorial. La interacción entre factores genéticos, epigenéticos y ambientales (entre los cuales se encuentran los virus respiratorios, alergenicos, y contaminantes ambientales), produce cambios fisiopatológicos a nivel de la vía aérea, con inflamación bronquial crónica y remodelado de la misma; componentes esenciales del asma y algunos fenotipos de sibilancias recurrentes²⁵³ (Figura 21).

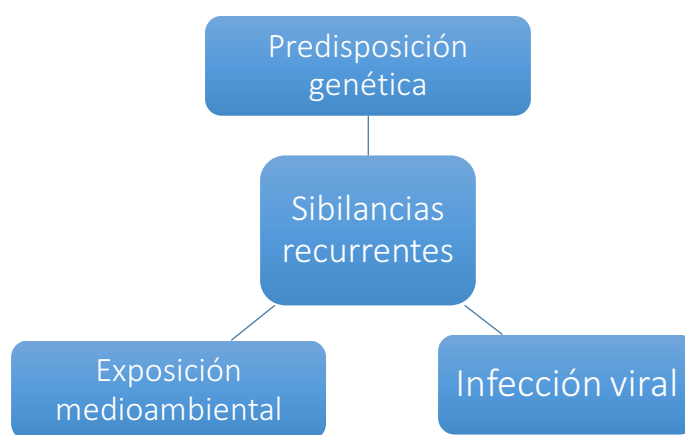


Figura 21. Etiología de sibilancias recurrentes. Modificado de Lasso-Pirot *et al*²⁵⁴.

Fisiopatología de las sibilancias recurrentes

Intentando identificar los factores y exposiciones determinantes de la evolución de las sibilancias de forma transitoria o persistente, y a raíz de datos extraídos del seguimiento de pacientes de la cohorte Tucson se sugiere la existencia de un desbalance inmunológico de los linfocitos Th1/Th2 desde las primeras etapas de la vida²⁵⁴.

Durante el período perinatal existe de forma fisiológica un predominio de la respuesta inmune Th2 (estando elevadas las citoquinas anti-Th1 IL-4, IL-10, prostaglandina (PG) E2 que disminuyen la respuesta Th1, que resulta tóxica para la placenta). Tras el nacimiento y la exposición a estímulos alérgicos saprofitos o ambientales, se produce una maduración del sistema inmunitario hacia respuesta Th1, elevándose las citoquinas protectoras frente a la respuesta Th2 patógena predominante en época feto-neonatal. Sucesivas exposiciones de los respectivos alérgenos irán consolidando la memoria protectora Th1.

En individuos sanos tras la exposición antigénica, se desencadena una respuesta inmune de bajo grado con aumento de Ig G1, Ig G4 y linfocitos T productores de IFN- γ (activan los fagocitos, generan opsoninas y una respuesta inmune celular). El mecanismo que subyace en individuos atópicos es una deficiente respuesta Th1, que resulta ineficaz en revertir la respuesta Th2 fisiológica del período fetal-neonatal.

Se produce una respuesta exagerada Th2, con aumento de los niveles de IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 y así como una elevación de los niveles séricos de inmunoglobulina E (Ig E) producidos por los linfocitos B; todo esto precipita la inflamación en el tracto respiratorio. Esta Ig E es considerada un factor predictivo de eccema atópico en los primeros años de vida, relacionándose de forma inversa con las infecciones respiratorias bajas durante los primeros 12 meses de vida y de forma directa a los 3 años de vida.

Como se refirió previamente existe una elevación de Ig E en pacientes con fenotipo de sibilancias persistentes atópicas, pero no en las transitorias²⁵⁴ (Figura 22).

Introducción

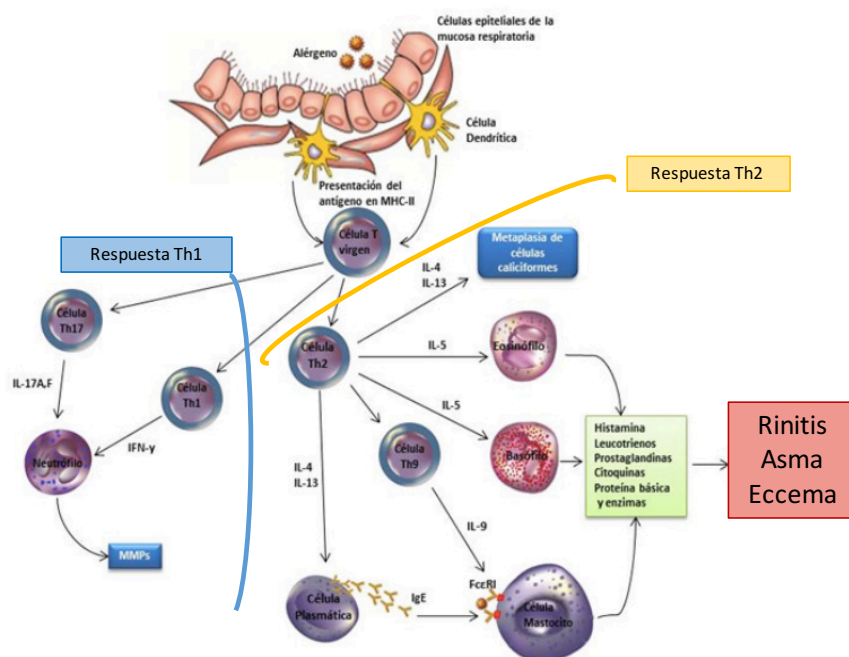


Figura 22. Esquema de la cascada de inflamación en asma alérgica.
Modificado de Pazmiño *et al*²⁵⁵

Posiblemente factores medioambientales influyan en la respuesta inmune durante los primeros meses de vida (momento crítico de desarrollo del sistema inmune).

Factores de riesgo reconocidos como el sexo masculino, menor edad de la madre en el momento del parto, exposición perinatal al tabaco, antecedentes familiares de asma o rinitis, la prematuridad e infecciones respiratorias por virus comunes, entre otros (número de convivientes en el hogar, asistencia a guardería, humidificadores en el hogar, estudios universitarios maternos, pruebas de función pulmonar alteradas), se han asociado con las sibilancias en los primeros años de vida^{238,256–259}.

El retraso en la maduración fisiológica de la respuesta inmune Th2 a Th1 puede estar determinado genéticamente, predisponiendo a la amplificación de los eventos desencadenados por virus y al desarrollo de sensibilización alérgica.

Kusel *et al.*²⁶⁰, evaluaron pacientes con historia familiar de atopia, encontrando asociación entre IVRI por HRV en el primer año de vida y sibilancias recurrentes a los 5 años de edad especialmente en pacientes que desarrollaron sensibilización alérgica (alimentaria o a neuroalergenos) antes de los 2 años de vida. Pacheco-González *et al.*²⁵⁶, tras el seguimiento de la amplia cohorte internacional del estudio EISL,

concluyeron que padecer un catarro común en los primeros 3 meses de vida acortó el periodo de tiempo para sufrir un primer episodio de sibilancias (Hazard Ratio ajustado 1.97 (1.79–2.17) $p < 0.001$).

En países latinoamericanos la duración de la lactancia materna al menos 3 meses alargó ese período, acortándose el intervalo en los pacientes que padecieron eccema cutáneo en países europeos.

El factor protector más reconocido hasta ahora es la lactancia materna^{238,261} al menos 3 meses, y como hemos comentado previamente no solo reduce el riesgo y la severidad de las infecciones respiratorias superiores, por lo que debería ser recomendada encarecidamente.

Diagnóstico diferencial de las sibilancias recurrentes

Causas menos comunes de sibilancias son las malformaciones congénitas, aspiraciones de cuerpo extraño, otras patologías pulmonares (fibrosis quística), enfermedades cardíacas, inmunes o gastrointestinales que deberían considerarse en caso de presentaciones atípicas²⁵⁴ (Tabla 7).

Anomalías estructurales

- Broncomalacia
- Anillos vasculares
- Estenosis o anillos traqueales
- Lesiones o masas quísticas
- Tumores
- Linfadenopatía
- Cardiomegalia

Anomalías funcionales

- Asma
- Reflujo gastroesofágico
- Aspiraciones recurrentes
- Fibrosis Quística
- Inmunosupresión
- Cuerpo extraño
- Displasia Broncopulmonar
- Bronquiolitis obliterante
- Disfunción de cuerdas vocales
- Enfermedad pulmonar intersticial

Tabla 7. Diagnóstico diferencial de los episodios de sibilancias. Tomado y modificado de Tenero *et al.*²⁶²

Tratamiento de las sibilancias episódicas virales

Los episodios agudos de sibilancias de repetición a menudo responden a la medicación antiasmática (broncodilatadores inhalados).

No hay evidencia de que el uso de corticoides, montelukast u otras medicaciones prevengan los síntomas, pero dado que son el tratamiento empleado en el asma, suelen recomendarse al menos como tratamiento de prueba.

Aunque no es el objetivo de esta tesis, el tratamiento antiasmático suele emplearse para evitar las recurrencias. Dado que es difícil llegar al diagnóstico de asma en el preescolar a menudo se considera equiparable el hecho de desarrollar sibilancias recurrentes con el asma.

Así la ERS (Task Force)²⁴¹ recomienda montelukast como primera opción terapéutica, pudiendo considerarse una prueba terapéutica con corticoides inhalados (budesonida) en casos de episodios frecuentes o si hay antecedentes familiares de atopia.

Relación entre virus y sibilancias recurrentes

Las infecciones respiratorias virales causan frecuentemente sibilancias y reagudizaciones asmáticas tanto en niños como en adultos genéticamente predispuestos. Los agentes etiológicos fundamentales son VRS y HRV, pero la progresiva mejora en las técnicas diagnósticas virológicas de las últimas décadas ha permitido identificar nuevos virus y determinar su implicación en las infecciones respiratorias de la población (metapneumovirus, bocavirus entre otros)²⁵³. Prácticamente todos los virus respiratorios son capaces de desencadenar episodios de sibilancias o crisis asmáticas.

El estudio COAST (Childhood Origins of ASThma)²⁶³ evaluó la relación entre la etiología viral y la gravedad clínica de las IR con el desarrollo posterior de asma. Se encontró asociación entre la severidad de las IR y el desarrollo de sibilancias a los 3 años de edad, pero no hubo relación con el número absoluto de infecciones. Cuadros respiratorios moderados-graves sin sibilancias favorecieron el desarrollo de asma a los tres años con una OR de 3,9; aumentando a OR de 12 cuando esas infecciones habían cursado con sibilancias a la auscultación.

El agente viral responsable igualmente tuvo correlación con el desarrollo de sibilancias recurrentes a los 3 años, en el caso de HRV con una OR: 2,3 (si la infección no había presentado sibilancias) y OR de 10 (si asoció sibilancias). En el caso del VRS aumentó 1,3 veces el riesgo en IR sin sibilantes y triplicó el riesgo cuando la IR asociaba sibilancias.

A destacar que en esta cohorte únicamente el 1% de los niños presentó alguna IR lo suficientemente grave como para requerir ingreso hospitalario, concluyendo que no solo las infecciones graves se asocian con mayor riesgo de asma a largo plazo.

VRS Y SIBILANCIAS RECURRENTE

EL agente causal más frecuente tanto de BQL como de sibilancias inducidas por virus, en niños menores de 2 años de edad es el VRS, predominando fundamentalmente en meses invernales²⁶⁴. Como se ha referido previamente el VRS causa efecto citopático sobre el epitelio respiratorio, afectando estos cambios a la función epitelial y del músculo liso. Se altera la barrera epitelial con aumento de la permeabilidad y exposición de las células presentadoras de antígeno a alérgenos, agentes infecciosos e irritantes.

El padecimiento de una BQL por VRS se considera un factor de riesgo independiente en el desarrollo de sibilancias de repetición, habiendo sido demostrado en diversos estudios, destacando los trabajos de Stein y Sigurs^{265,266}. Stein²⁶⁵ realizó seguimiento durante 13 años de 1246 niños de la cohorte Tucson, encontrando asociación entre la infección por VRS y el padecimiento de asma a los 3 y a 11 años de vida pero no a los 13. Sigurs²⁶⁶ observó mayor prevalencia de asma y alergia a los 3,7,13 y 18 años de seguimiento en pacientes que padecieron BQL grave por VRS respecto a controles, así como alteración en estudios de función pulmonar a los 18 años tanto en los que continuaban padeciendo asma como en los que no.

RINOVIRUS Y SIBILANCIAS RECURRENTE

Con el mayor conocimiento de las infecciones por HRV, se ha ido viendo paulatinamente el enorme papel que tiene, no solo como desencadenante de episodios

agudos de BQL o sibilancias, sino en su papel de inductor de sibilancias recurrentes y asma.

El HRV, causa mínima citotoxicidad (no daña el epitelio) pero produce una amplificación de la respuesta inmune por liberación marcada de citoquinas y quimiocinas (citoquinas quimiotácticas) comportándose como trigger fundamentalmente²⁶⁴. La presencia de algún episodio de sibilancias por HRV durante los primeros 12 meses de vida es el factor predictor más importante de sibilancias recurrentes a los 3 años de vida con una OR de 6.6²⁶⁷, habiéndose sugerido que infecciones asintomáticas por este virus no se asocian a sibilancias recurrentes.

Jackson *et al.*²⁶⁸, publicaron el seguimiento a los 6 años de los participantes en el estudio COAST valorando del riesgo de asma de pacientes que sufren episodios de sibilantes ambulatorios a la edad de 3 años por VRS (OR 2,6), por HRV (OR 9,8), o por ambos (OR 10). Confirmaron que la infección sibilante por HRV a los 3 años es el factor de riesgo más importante de asma a los 6 años (OR 25,6). Alrededor del 90% de los niños que tienen sibilancias por rinovirus a los 3 años de vida, desarrollan asma clínica a los 6 años. El padecer un cuadro de sibilancias por HRV puede revelarnos (indicarnos) aquellos lactantes predispuestos a sufrir sibilancias recurrentes (por su fisiología pulmonar y/o su respuesta inmune), debiendo realizar un seguimiento estrecho e iniciar el tratamiento precoz en los casos necesarios²⁶⁸.

El estudio holandés WHISTLER (WHeezing Illnesses STudy LEidsche Rijn)²⁶⁹, valoró la relación entre infecciones por HRV y desarrollo de sibilancias a los 4 años. Realizaron seguimiento de una cohorte reclutada al nacimiento, realizando pruebas de función pulmonar pasiva con dispositivos mecánicos en ese momento. Posteriormente recogieron hisopados faríngeos para estudio de PCR viral mensualmente durante en el primer año de vida, de forma independientemente a la sintomatología clínica existente. Concluyeron que padecer una infección por rinovirus en la infancia temprana no se asoció al desarrollo de sibilancias a los 4 años, pero la existencia de sibilancias durante una infección por rinovirus fué un indicador de alto riesgo de desarrollo de asma en la edad preescolar; en parte debido a una reducción de la función pulmonar neonatal.

Algunos estudios como el de Kusel *et al*²⁶⁰, aunque confirmaron el papel de infecciones precoces por rinovirus y VRS como factor de riesgo de asma a los 5 años, sugirieron que ese aumento de riesgo era exclusivo de niños con algún tipo de sensibilización alérgica antes de los 2 años de edad. Esto supondría que la infección viral actuaría sobre pacientes predispuestos genéticamente, o al menos sería un efecto aditivo que conferiría un mayor riesgo de asma.

METAPNEUMOVIRUS Y SIBILANCIAS RECURRENTES

Del mismo modo que los niños afectados de BQL por VRS presentan mayor tendencia a sufrir crisis repetidas de obstrucción bronquial a corto y medio plazo, también se ha evidenciado una mayor incidencia de episodios repetidos de sibilancias a los 3 años y 5 años de edad tras una bronquiolitis por hMPV que precise ingreso hospitalario (OR 5,21 95%CI 2,01-13,5)($p < 0.001$)²⁷⁰.

Resulta no obstante sorprendente la escasez de estudios que analicen la asociación entre este virus y el desarrollo de sibilancias recurrentes y asma.

BOCAVIRUS Y SIBILANCIAS RECURRENTES

El BoV ha sido uno de los últimos virus conocidos y su papel como agente etiológico de bronquiolitis está aún siendo evaluado.

Se ha descrito asociado a BQL hasta en un 10% de los casos, afectando a niños de mayor edad que VRS o HRV y en muchas ocasiones formando parte de coinfecciones virales²⁰⁰.

Muy poco se conoce acerca del papel del BoV en el desarrollo de SR, si bien publicaciones recientes han demostrado asociación entre bronquiolitis grave por este patógeno y desarrollo posterior de SR o asma en la edad escolar de 5-7 años²⁷¹.

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

La inmensa mayoría de los estudios que analizan la relación entre las infecciones virales y el desarrollo de sibilancias de repetición se han llevado a cabo en poblaciones seleccionadas, pacientes hospitalizados o con determinados factores de riesgo como antecedentes familiares de asma-atopia.

Aunque existen algunos estudios prospectivos de cohortes reclutadas al nacimiento, no se han realizado en nuestro medio, pudiendo comportar diferencias epidemiológicas importantes.

Por último, todos los trabajos sobre las infecciones virales y el desarrollo de asma o SR se han llevado a cabo teniendo en cuenta únicamente las infecciones sintomáticas.

No se conoce claramente que papel tienen las detecciones virales en niños asintomáticos y mucho menos se ha planteado su posible papel en el desarrollo de sibilancias a largo plazo.

Se decidió realizar este estudio combinando los dos niveles de atención sanitaria, atención primaria y hospitalizada. Se reclutó al nacimiento una cohorte de niños a nivel comunitario no seleccionada por factores de riesgo, para evaluar las IR virales de diferente gravedad clínica y la prevalencia de detecciones virales en pacientes asintomáticos, así como su posible asociación con el desarrollo de sibilancias de repetición en los primeros 2 años de vida.

HIPÓTESIS

Gracias al desarrollo e implantación de las técnicas de diagnóstico molecular ha sido posible el conocimiento del papel de los virus en las infecciones respiratorias agudas en la población pediátrica. Se conoce la asociación de determinadas infecciones virales graves con el desarrollo a largo plazo de sibilancias recurrentes y asma.

En los primeros años de la vida estas infecciones respiratorias presentan diversa gravedad clínica, encontrándose detecciones virales en niños asintomáticos y con infecciones leves. Postulamos que la diferente gravedad clínica y la edad a la que acontecen las infecciones, podría tener una correlación con el desarrollo posterior de episodios de sibilancias de repetición

Posiblemente infecciones respiratorias por determinados agentes virales en los primeros meses de la vida, se relacionen, independientemente de otros factores de riesgo atópicos, familiares o personales, con el desarrollo de SR. repetición.

II. OBJETIVOS

Objetivo Principal

El objetivo principal del estudio consiste en analizar la relación existente entre las infecciones respiratorias víricas de diferente gravedad clínica con el posterior desarrollo de sibilancias recurrentes, en una cohorte de niños durante los primeros 2 años de vida.

Objetivos Secundarios

- Describir la incidencia y características clínicas de las infecciones respiratorias virales ambulatorias en una cohorte de recién nacidos en los primeros dos años de la vida.
- Describir la incidencia y características clínicas de las infecciones respiratorias virales graves, con necesidad de hospitalización, en una cohorte de recién nacidos en los primeros dos años de la vida.
- Describir la incidencia de detecciones virales asintomáticas en una cohorte de recién nacidos en los primeros dos años de la vida.
- Describir la incidencia de episodios de sibilancias recurrentes en una cohorte de recién nacidos en los dos primeros años de la vida.
- Analizar la relación existente entre las infecciones asociadas a diferentes agentes virales y el desarrollo de sibilancias recurrentes en los primeros dos años de la vida.
- Analizar la relación existente entre la gravedad de la infección viral y el desarrollo de sibilancias recurrentes en los primeros dos años de la vida.
- Analizar la relación entre la precocidad de las infecciones virales y el desarrollo de sibilancias recurrentes en los primeros dos años de la vida.
- Analizar la posible relación entre factores de riesgo ambientales y familiares con el desarrollo de sibilancias recurrentes en los primeros dos años de vida.

III. PACIENTES Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realizó un estudio observacional, prospectivo longitudinal sobre las infecciones respiratorias virales en una cohorte de niños reclutados en los primeros 15 días de vida, en cuatro centros de salud de la población de Leganés y uno de Fuenlabrada.

Se analizó la asociación entre las infecciones virales respiratorias y la gravedad de las mismas en los primeros meses de la vida, con el desarrollo posterior de sibilancias recurrentes.

AMBITO DEL ESTUDIO

Leganés, es un municipio del área metropolitana sur de la Comunidad de Madrid (España). Tiene una población de 189.849 empadronados (el 48,7% varones y el 51,3% mujeres), el grupo de menores de 14 años ronda el 15,05% según datos del ayuntamiento de Leganés a fecha febrero 2017.

El número de recién nacidos del año 2015 fue de 1755 (respecto a los 64.879 del total de la Comunidad Madrileña).

El hospital Universitario Severo Ochoa (HUSO) presta asistencia sanitaria a la población de Leganés desde hace 30 años, con múltiples especialidades médicas. Cuenta con 412 camas instaladas, 13 quirófanos, un Hospital de Día de adultos y otro pediátrico y cirugía mayor ambulatoria (memoria hospital 2015). El Servicio de Pediatría dispone de unidades de urgencias pediátricas, neonatología y cuidados intensivos neonatales, hospitalización pediátrica, y consultas externas de las distintas subespecialidades pediátricas.

Las Unidades de Neumología y Enfermedades Infecciosas pediátricas, llevan a cabo desde hace más de 15 años, un estudio prospectivo de las infecciones virales respiratorias en niños hospitalizados y su posterior seguimiento ambulatorio. Esta línea de investigación ha sido patrocinada por el Fondo de Investigaciones Sanitarias mediante diversos proyectos de investigación (PI06/0532, PI09/0246, PI12/01291, PI15CIII/00028)

Esta tesis doctoral, se planteó en el contexto de la línea de investigación del Servicio de Pediatría, en colaboración con los Centros de Salud del área de influencia implicados en el estudio. Para la realización de este proyecto se obtuvo la Beca de Investigación 2012 de la Asociación Española de Pediatría. Recibió también financiación de la Beca de Investigación 2012 de la Sociedad Española de Neumología Pediátrica. Este trabajo contó con la aprobación de comité de ética del Hospital Severo Ochoa. y con el de la Gerencia de Atención Primaria.

Fuenlabrada, es una población de 199.057 habitantes (a 1 enero 2016) cercana a Leganés que cuenta con un componente demográfico muy joven, siendo el 40,19% de la población menor de 20 años de edad. La relación joven-anciano es 6,1 siendo la tasa de ancianos del 6,59%. El número de nacimientos de este municipio fue de 1883 recién nacidos en el año 2015.

El nivel básico e inicial de atención sanitaria en ambos municipios, es el Equipo de Atención Primaria (EAP), que satisface las necesidades de salud de toda la población, con actividades de carácter preventivo; promoción de hábitos saludables, seguimiento del desarrollo, detección de problemas y vacunaciones sistemáticas.

En los controles de salud se lleva a cabo una atención integral a la salud infantil dentro de un esquema de actividades programadas en pediatría con objeto de mejorar las condiciones de salud del niño y los familiares.

Existen en la ciudad de Leganés, 9 centros de atención primaria, para atender las necesidades médicas de la población (0.48 centros por cada 10.000 habitantes), con gestión pública directa, pertenecientes al Servicio Madrileño de Salud (SERMAS).

En Fuenlabrada existen 8 centros de salud.

Se adscribieron al estudio cinco Centros de Salud (C.S.) del área de influencia: C.S. María Jesús Hereza (Leganés), C.S. Leganés Norte (Leganés), C.S. Jaime Vera (Leganés), C.S. Santa Isabel (Leganés) y C.S. Cuzco (Fuenlabrada) (Tabla 8).

Participaron en el estudio todos los pediatras de cada uno de los centros.

Población por rangos de edad en centros de salud participantes en el estudio							
Centro de salud	≤ 2 años	3-6 años	7-13 años	14-64 años	≥ 65 años	TOTAL	MENORES 14 AÑOS
Jaime Vera (Leganés)	432	687	1230	ND	ND	20456	2349
M ^o Jesús Hereza (Leganés)	1214	1592	2573	20902	6075	32356	5379
Leganés Norte (Leganés)	319	629	1816	9749	1263	13779	2767
Santa Isabel (Leganés)	719	1209	2124	21140	8155	33347	4052
Cuzco (Fuenlabrada)	596	992	1763	17637	3005	23993	3351

Tabla 8: Población adscrita a los centros de salud incluidos en el estudio. Población total y desglose por rangos de edad

El área sanitaria de influencia del Hospital Severo Ochoa, anteriormente denominada Área 9, comprende los C.S. de las poblaciones de Leganés y tradicionalmente los del municipio de Fuenlabrada.

Aunque en la actualidad tras la apertura del Hospital de Fuenlabrada, los centros correspondientes a esta localidad derivan a sus pacientes al citado hospital, aún existe cierta dependencia del Hospital Severo Ochoa, como es lo relacionado con la recepción de analítica y muestras microbiológicas que son procesadas y analizadas en nuestro centro, así como la atención de pacientes en algunas disciplinas.

Los pediatras de Atención Primaria del Leganés y Fuenlabrada están vinculados al Servicio de Pediatría del Hospital Severo Ochoa desde hace años, por la realización en común de un programa de Formación Continuada que reúne a los facultativos de los dos niveles asistenciales semanalmente, en sesiones científicas y de coordinación clínica.

Por ello, se eligieron los C.S participantes en el estudio entre los profesionales que aceptaron la propuesta de participar en el mismo y que quedó finalmente configurado por los cuatro centros de Leganés y el quinto de Fuenlabrada. Era requisito para participar, que todos los pediatras del centro estuvieran dispuestos a colaborar con el estudio. En el caso de que los niños correspondientes al C.S Cuzco de Fuenlabrada

precisaran hospitalización, los pediatras participantes se comprometieron a recoger los datos de estos episodios.

El estudio virológico de las muestras respiratorias se efectuó en el Laboratorio de Gripe y Virus respiratorios del Centro Nacional de Microbiología (CNM) de Majadahonda (Madrid), lugar de diagnóstico y centro referencia para el control de enfermedades infecciosas a nivel nacional, que forma parte del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), principal organismo público de investigación biomédica en España.

De esta manera, este estudio integró todos los niveles de asistencia, tuvo un carácter multidisciplinar y multicéntrico.

SUJETOS DEL ESTUDIO

El reclutamiento de los pacientes se llevó a cabo por los pediatras de Atención Primaria en su primera visita al C.S, en los primeros quince días de vida. Los recién nacidos cuyos padres o tutores aceptaron participar, tras explicación detallada del proceso y previa firma del consentimiento informado, fueron incluidos en el estudio. En general el reclutamiento de pacientes se realizó en la primera revisión de salud del niño sano, aunque en algunos casos se incluyeron ulteriormente.

- Criterios de inclusión:

Todos los niños nacidos en el Hospital Severo Ochoa de Leganés u otros centros hospitalarios, correspondientes al área de influencia de los centros de salud colaboradores en el estudio, y cuyos tutores aceptaron participar entre el 1 de septiembre de 2012 y 31 de agosto de 2013.

- Criterios de exclusión:

Se excluyeron aquellos niños cuyos familiares desestimaron la participación.

Identificación de los pacientes

Todos los datos recogidos fueron incluidos en un registro independiente de forma anónima, siguiendo estrictamente las recomendaciones respecto a la confidencialidad de la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal (Ley Orgánica 15/1999 de protección de datos) y en condiciones de respeto a los derechos fundamentales de

la persona y a los postulados éticos que afectan a la investigación biomédica con seres humanos, siguiéndose a estos efectos las recomendaciones internacionales recogidas en la declaración de Helsinki, y posteriores revisiones.

RECOGIDA DE DATOS CLINICOS Y MUESTRAS

Los padres o tutores que aceptaron participar completaron un cuestionario de datos epidemiológicos (historia de asma y atopia en la familia, exposición a humo de tabaco, datos de embarazo y parto, y número de hermanos, convivientes en domicilio, nivel de estudios paterno) en la primera visita (ANEXO 1).

Se tomaron aspirados nasofaríngeos (ANF) en esta primera visita y en los controles de salud de los 2, 4, 6, 12, 15, 18 y 24 meses.

Los niños fueron evaluados por los pediatras siempre que desarrollaran síntomas respiratorios, y se recogió otra muestra de ANF cuando se consideró que tenían una infección respiratoria significativa.

Definiciones

Se consideraron *controles sanos* los niños a los que se les recogió la muestra en las revisiones periódicas de salud, aunque tuvieran rinorrea aislada.

Se definió *infección asintomática* si estos pacientes tenían una identificación viral positiva en el aspirado nasofaríngeo

Se definió *primera identificación viral positiva*, como aquella muestra que por primera vez en la vida del niño, detectó por PCR un virus respiratorio, independientemente de que fuera una infección asintomática, una infección sintomática ambulatoria o una infección sintomática que requiriese ingreso hospitalario.

Infección respiratoria de vías altas (IRVA) fue definida como la presencia de rinorrea o tos, que podían ir acompañados de síntomas inespecíficos, sin signos de sibilancias, disnea, crepitantes, o uso de broncodilatadores independientemente de la presencia o no de fiebre.

Se consideró *bronquiolitis aguda* el primer episodio de tos, dificultad respiratoria, crepitantes y/o sibilancias a la auscultación, precedido por sintomatología catarral de vía alta en niños menores de 2 años de edad (Criterios de McConnochie⁸) o presencia de hipoxia ($\text{SatO}_2 < 95\%$ determinada por pulsioximetría) e hiperinsuflación en la radiografía de tórax con ausencia de broncoespasmo a la auscultación pulmonar.

Se definió *episodio de sibilancias* el cuadro respiratorio que cursa con tos y sibilancias a la auscultación pulmonar asociando dificultad respiratoria, en un niño menor de 2 años de con antecedente de haber padecido con anterioridad una bronquiolitis diagnosticada por un médico.

Se consideró *laringitis* el síndrome que asoció disfonía, tos crupal, estridor inspiratorio y diferentes grados de dificultad respiratoria por obstrucción inflamatoria de la vía aérea superior.

Laringotraqueobronquitis se definió como el equivalente a la laringitis aguda, que asoció polipnea y sibilancias por afectación del tracto respiratorio inferior.

Sibilancias recurrentes: En nuestro trabajo se consideró como tal el haber padecido al menos tres episodios de sibilancias, habiendo excluido el primer episodio considerado bronquiolitis aguda. Representó la variable dependiente principal del estudio.

Se clasificaron como *neumonías* los infiltrados focales y consolidaciones en la radiografía de tórax, en ausencia de sibilancias. Los infiltrados de pequeño tamaño en lactantes, asociados a sibilancias no fueron considerados neumonías tal y como recomienda el Documento de consenso sobre etiología y diagnóstico de la neumonía comunitaria de las Sociedades de Neumología e Infectología Pediátrica⁹.

Criterios y datos clínicos de infección respiratoria

Se consideró *infección respiratoria clínicamente significativa* aquellos pacientes que cumplieron síntomas de infección respiratoria según se describe en la tabla 9.

Infección respiratoria clínicamente significativa	
Un mínimo de 2 ítems:	
- Fiebre	
- Rinorrea	
- Tos	
- Taquipnea/Dificultad respiratoria	
- Síntomas inespecíficos (al menos 2):	~ Vómitos
	~ Rechazo de la alimentación
	~ Diarrea
	~ Letargia
	~ Irritabilidad

Tabla 9: Criterios de infección respiratoria.

Los niños que cumplieron los criterios descritos en la tabla 9, fueron evaluados por el pediatra, se completó un formulario clínico diseñado al efecto (ANEXO 2) y se recogió la muestra correspondiente de ANF.

En el caso de que el lactante requiriese hospitalización, las variables más relevantes fueron igualmente recogidas en otro formulario (ANEXO 3).

Como se ha comentado anteriormente la rinorrea aislada no fue considerada una infección respiratoria clínica.

Recogida de datos clínicos y muestras

El aspirado nasofaríngeo, se realizó previa instilación con 2-3 mililitros de suero salino fisiológico en ambas fosas nasales y posterior aspiración con sonda nasogástrica y tubo de recogida. Esta técnica no presenta efectos secundarios, salvo una discreta molestia local por la aspiración y de forma infrecuente mínimo sangrado nasal.

La recogida de datos y muestras clínicas en los C.S participantes se llevó a cabo indistintamente por parte de los pediatras colaboradores o de las enfermeras asignadas. La muestra de ANF fue recogida y refrigerada a 4 grados centígrados (° C), hasta su transporte al Centro Nacional de Microbiología (Laboratorio de Gripe y Virus Respiratorios).

En los pacientes hospitalizados, entre 7 y 8 horas de la mañana, tras el ingreso, se recogió la muestra de ANF por parte de la enfermería de hospitalización y se mantuvo refrigerada hasta su transporte. La recogida de datos clínico-epidemiológicos, fue realizada por pediatras del Servicio de Pediatría del Hospital Severo Ochoa participantes. En el caso de los pacientes hospitalizados en Fuenlabrada, los datos clínicos fueron recogidos por los pediatras de Atención Primaria, a través de los informes clínicos.

ESTUDIO VIROLÓGICO

En todos los casos se realizó un estudio virológico de la infección respiratoria mediante reacción en cadena de polimerasa múltiple, para detectar virus respiratorios: VRS A y B, FLU A, B y C, AdV, hMPV, BoV, PIV 1, 2, 3 y 4, CoV respiratorios 229E y OC43, HRV y EV.

Las muestras de aspirado nasofaríngeo fueron procesadas inmediatamente a su llegada al Laboratorio de Gripe y Virus Respiratorios del Centro Nacional de Microbiología Instituto de Salud Carlos III. Para evitar contaminaciones se extrajeron tres alícuotas por cada muestra, en áreas de trabajo separadas, congelando y almacenando a -70° C las alícuotas no procesadas.

Extracción de ácidos nucleicos

Se empleó el QIAamp MinElute Virus Spin Kit mediante el extractor automatizado QIAcube (Qiagen Valencia, CA), los ácidos nucleicos fueron extraídos de alícuotas de unos 200 µL, incluyendo un total de 100 moléculas por tubo como control interno para confirmar la eficiencia de la extracción de ácidos nucleicos y la presencia de inhibidores de amplificación.

Reacción en cadena de polimerasa

Se llevaron a cabo tres ensayos de reacción en cadena de polimerasa, se realizó la transcripción reversa (RT-PCR) y una primera ronda de amplificación en un tubo simple utilizando el Kit Qiagen OneStep RT-PCR (Qiagen).

1. Una primera PCR detectó FLU A, B y C, mediante un set de amplificación múltiple para virus influenza previamente descrito²⁷².
2. Una segunda PCR múltiple detectó PIV 1 - 4, CoV 229E y OC43, EV y HRV²⁷³.
3. Una tercera PCR múltiple, previamente publicada, detectó la presencia de VRS A y B, hMPV, BoV y AdV.^{200,273}

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La descripción de las variables cualitativas se realizó mediante frecuencias absolutas y relativas. La descripción de variables cuantitativas se realizó con índices de tendencia central y de dispersión, basados en valores (media y desviación estándar) o en ordenaciones (mediana y amplitud intercuartílica) según cumplieran o no la normalidad respectivamente.

Las relaciones entre variables categóricas se analizaron mediante la comparación de proporciones con la prueba de Chi-cuadrado de Pearson, siempre que existieran menos del 20% de casillas de la tabla de contingencia con frecuencias esperadas menor de 5. En el caso de que hubiera más del 20% de casillas con frecuencias esperadas menor de 5 se utilizó la prueba exacta de Fisher bilateral.

La magnitud de efecto de la relación entre dos variables binarias se analizó con la Razón de Odds y su intervalo de confianza.

La relación entre una variable de exposición categórica y una respuesta cuantitativa se analizó con la prueba t de Student-Fisher para muestras independientes si se cumplió la condición de normalidad. Según cumplieran o no la igualdad de varianzas se empleó la prueba t de Student-Fisher para grupos independientes para varianzas homogéneas o para varianzas no homogéneas, respectivamente. En caso de no cumplir la condición de normalidad, la comparación de dos medias se realizó con la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney.

La comparación de más de dos medias se realizó mediante el análisis de la varianza (ANOVA) en el caso de cumplirse las condiciones de normalidad y homogeneidad de varianzas. En caso de no cumplirse estas condiciones se realizó con la prueba no paramétrica H de Kruskal-Wallis.

La normalidad se evaluó con la prueba de Kolmogorov-Smirnov con la corrección de significación de Lilliefors para muestras grandes, o mediante la prueba de Shapiro-Wilk para muestras pequeñas. La igualdad de varianzas se analizó con la prueba de homogeneidad de varianzas de Levene.

La relación entre una respuesta binaria y varias predictoras (binarias, politómicas o cuantitativas) se realizó con Regresión Logística Binaria Múltiple, obteniendo la odds ratio ajustada y su correspondiente intervalo de confianza..

Se realizó un análisis multivariable de Regresión Logística Binaria de la variable dependiente binaria Sibilancias recurrentes, utilizando en el modelo máximo inicial las predictoras que en el análisis bivariado se asociaron con una $p < 0,10$. Se ha realizado con el procedimiento manual (enter) utilizando el criterio de significación estadística para retirar predictoras.

Se consideraron significativos valores de $p < 0,05$. El tratamiento estadístico se llevó a cabo con el paquete estadístico SPSS, versión 21 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA).

VARIABLES

Variable principal del estudio (dependiente)

La variable dependiente del estudio fue el desarrollo de sibilancias recurrentes (SR) , considerada como la existencia de 3 o más episodios de sibilancias excluyendo la bronquiolitis aguda.

La variable fue clasificada de forma binaria en presente o ausente.

Variables relacionadas (independientes)

1- Recogidas en los controles de salud (niños asintomáticos)

1.1 Al inicio del estudio

1.1.1 Cualitativas

1.1.1.1 Género: mujer, varón.

1.1.1.2 Hermanos: si, no.

1.1.1.3 Convive con mayores de 65 años: si, no.

1.1.1.4 País de origen paterno: España, Latinoamérica, Marruecos, Europa, resto de África (excepto Marruecos), Asia.

1.1.1.5 Antecedentes familiares asma/atopia (rinitis, conjuntivitis, dermatitis atópica):

1.1.1.5.1 Madre: si, no.

1.1.1.5.2 Padre: si, no.

1.1.1.5.3 Hermanos: si, no.

1.1.1.6 Tabaco en domicilio: si, no

1.1.1.6.1 Madre: si, no.

1.1.1.6.2 Padre: si, no.

1.1.1.6.3 Otros convivientes: si, no.

1.1.1.7 Asistencia a guardería: si, no.

1.1.1.8 Alimentación: lactancia materna, artificial.

1.1.1.9 Prematuridad: si, no.

1.1.1.10 Nivel de estudios de los padres (madre y padre): estudios primarios, secundarios, universitarios, sin estudios.

1.1.2 Cuantitativas

1.1.2.1 Fecha de nacimiento: día-mes-año.

1.1.2.2 Fecha de inclusión en el estudio: día-mes-año.

1.1.2.3 Edad de inclusión en el estudio (días)

1.1.2.4 Número de Hermanos.

Pacientes y métodos

1.1.2.5 Número de convivientes en el domicilio (> 8 horas sin contar recién nacido).

1.1.2.6 Años de residencia, de los padres, en España.

1.2 Durante el seguimiento en las revisiones de salud:

1.2.1 Cualitativas:

1.2.1.1 Control de salud: 15 días, 2,4,6,9,12,15,18 y 24 meses.

1.2.1.2 Realizado aspirado nasofaríngeo: si, no.

1.2.1.3 Virus respiratorio: si, no.

1.2.1.4 Coinfección viral: si, no.

1.2.1.5 VRS, HRV, AdV, hMPV, FLU, PIV, BoV, CoV, EV, CMV: positivo, negativo.

1.2.2 Cuantitativa:

1.2.2.1 Fecha de la muestra: día-mes-año.

1.3 Al finalizar el estudio:

1.3.1 Cualitativa: Sibilancias recurrentes: si, no.

1.3.2 Cuantitativas:

1.3.2.1 Episodios de sibilancias total: número.

1.3.2.2 Número de infecciones ambulatorias.

1.3.2.3 Número de ingresos hospitalarios.

2- Recogidas durante las infecciones respiratorias ambulatorias

1.1 Cualitativas

1.1.1 Género: mujer, hombre.

1.1.2 Asistencia a guardería: si, no.

1.1.3 Alimentación: lactancia materna, formula artificial.

1.1.4 Medicación mantenimiento: Vitamina D, budesonida, montelukast, salmeterol-fluticasona, otros.

1.1.5 Palivizumab: si, no.

1.1.6 Fiebre: si, no.

1.1.7 Rinorrea: si, no.

1.1.8 Tos: si, no.

1.1.9 Dificultad respiratoria: si, no.

Pacientes y métodos

- 1.1.10 Síntomas inespecíficos: si, no.
- 1.1.11 Realización de Radiografía de tórax: si, no.
- 1.1.12 Resultado radiografía de tórax: normal, infiltrado, atelectasia, derrame pleural. Identificación viral en aspirado nasofaríngeo: si, no.
- 1.1.13 Coinfección viral: si, no.
- 1.1.14 Virus respiratorios (VRS, HRV, AdV, hMPV, FLU, PIV, BoV, CoV, EV, CMV): positivo, negativo.
- 1.1.15 Juicio Diagnóstico: bronquiolitis, episodio de sibilancias, infección vías respiratorias superiores, laringotraqueobronquitis, neumonía, síndrome febril, síndrome pertusoide, otros (atragantamiento, laringitis.

1.2 Cuantitativas

- 1.2.1 Fecha de nacimiento: día-mes-año.
- 1.2.2 Fecha de infección: día-mes-año.
- 1.2.3 Edad de la infección: meses
- 1.2.4 Número de infección ambulatoria.

3- Recogidas durante las infecciones respiratorias hospitalizadas

3.1 Cualitativas

- 3.1.1 Género: mujer, hombre.
- 3.1.2 Asistencia a guardería: si, no.
- 3.1.3 Tipo de alimentación: lactancia materna, artificial.
- 3.1.4 Medicación mantenimiento: Vitamina D, budesonida, montelukast, salmeterol-fluticasona, Otros.
- 3.1.5 Palivizumab: si, no.
- 3.1.6 Fiebre: si, no.
- 3.1.7 Rinorrea: si, no.
- 3.1.8 Tos: si, no.
- 3.1.9 Dificultad respiratoria: si, no.
- 3.1.10 Síntomas inespecíficos: si, no.

- 3.1.11 Realización de Radiografía de tórax: si, no.
- 3.1.12 Resultado radiografía de tórax: normal, infiltrado, atelectasia, derrame pleural.
- 3.1.13 Analítica sanguínea: si, no.
- 3.1.14 Hemocultivo: si, no.
- 3.1.15 Resultado hemocultivo: negativo, alterado.
- 3.1.16 Hipoxemia: si, no.
- 3.1.17 Oxigenoterapia: si, no.
- 3.1.18 Antibioterapia: si, no.
- 3.1.19 Traslado a cuidados intensivos: si, no.
- 3.1.20 Identificación viral en aspirado nasofaríngeo: si, no.
- 3.1.21 Coinfección viral: si, no.
- 3.1.22 Virus respiratorios (VRS, HRV, AdV, hMPV, FLU, PIV, BoV, CoV, EV, CMV): positivo, negativo.
- 3.1.23 Juicio Diagnóstico: bronquiolitis, episodio de sibilancias, infección vías respiratorias superiores, laringotraqueobronquitis, neumonía, síndrome febril, síndrome pertusoide, otros (atragantamiento, laringitis).

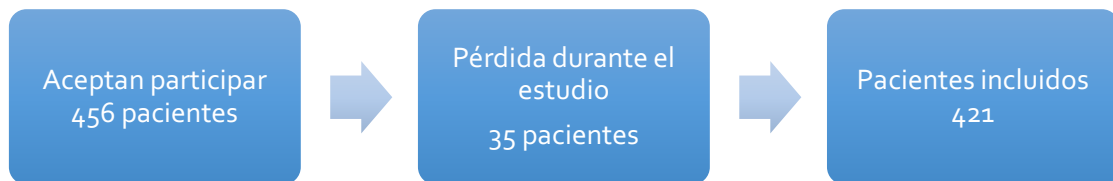
3.2 Cuantitativas

- 3.2.1 Fecha de nacimiento: día-mes-año.
- 3.2.2 Fecha de ingreso: día-mes-año.
- 3.2.3 Edad al ingreso: meses.
- 3.2.4 Número de ingreso: cuantitativa discreta (leucocitos/Litro).
- 3.2.5 Temperatura máxima.
- 3.2.6 Duración de la fiebre.
- 3.2.7 Duración de la hipoxia.
- 3.2.8 Recuento de Leucocitos sanguíneos
- 3.2.9 Nivel de PTCR sanguínea: (mg/Litro).
- 3.2.10 Duración de la estancia hospitalaria.

IV. RESULTADOS

DESCRIPCIÓN GENERAL DE LOS PACIENTES INCLUIDOS

Aceptaron participar en el estudio los familiares de 456 recién nacidos abandonando el seguimiento 35 niños, fundamentalmente por cambio de lugar de residencia. Finalmente se estudiaron 421 niños.



CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS

Género y Edad

Participaron 421 niños, 231 varones (54,9%) y 190 mujeres (45,1%) (Figura 23).

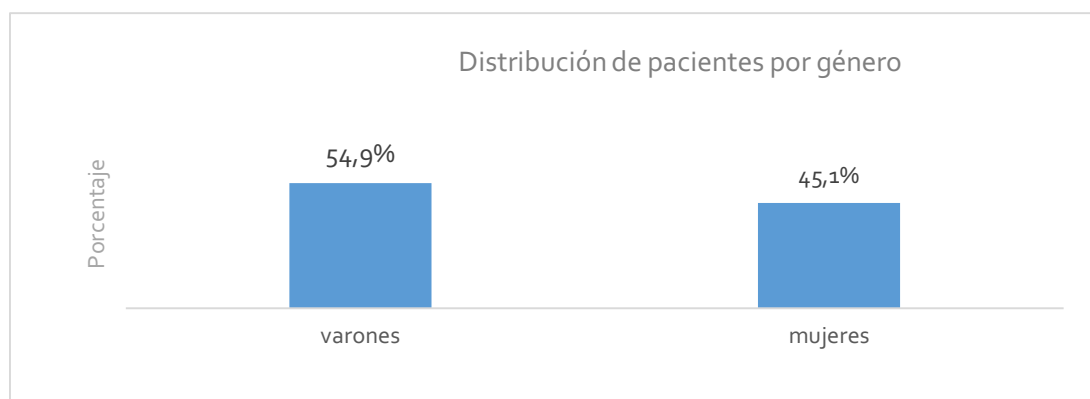


Figura 23: Distribución de los pacientes por género.

La edad media en el momento de inclusión en el estudio fue $32,26 \pm 29,2$ días (mediana 21 días con rango intercuartílico (IQR) 15-40 días) (Figura 24).

Resultados

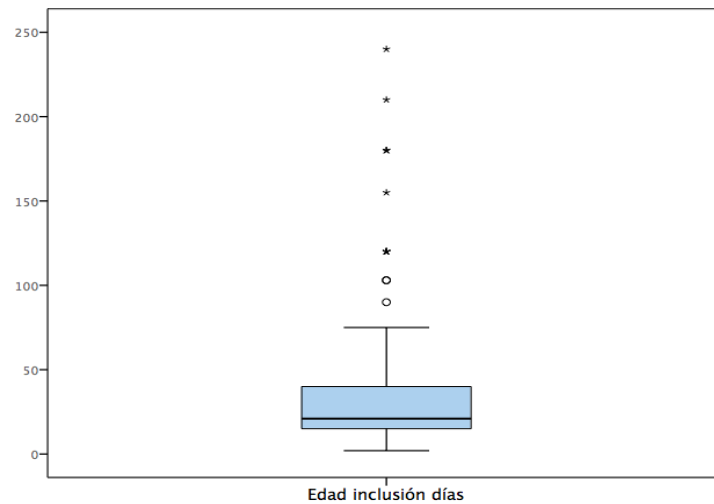


Figura 24 Representación gráfica de la edad de inclusión de los pacientes en el estudio.

Características de la familia

El 55,1% de los niños estudiados eran hijos únicos (184/334), teniendo un solo hermano el 37,7% (127) y dos o más hermanos el 7,2% restante (24) (Figura 25).

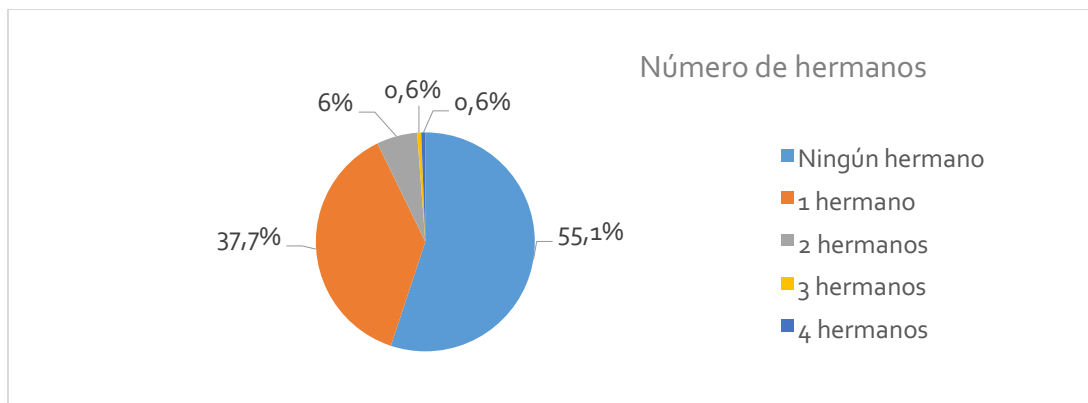


Figura 25: Número de hermanos de los pacientes.

El número de residentes en el domicilio osciló entre 2 y 11 personas (n=335) con una mediana 3 e IQR 2-3. El 48,4% de los niños convivía con 2 personas (n=162), 35,2% con 3 familiares (n=118), 11,6% con 4 personas más en el hogar (n=39) y el 4,8% restante con 5 o más familiares (n=16) (Figura 26).

Resultados

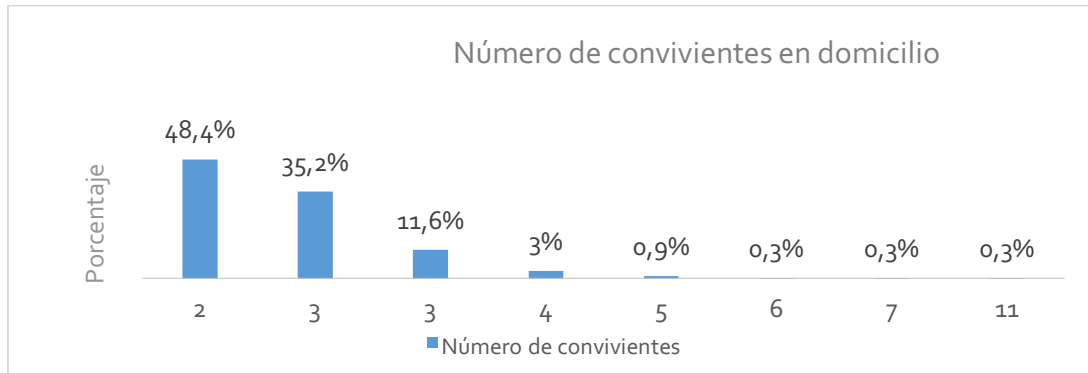


Figura 26: Número de convivientes en el domicilio familiar.

Un 3,8% de los niños compartían domicilio con personas mayores de 65 años de edad (11/292).

El país de procedencia de los padres fue España en el 83% de los casos, seguido de Latinoamérica en el 10,7%, Marruecos 3%, Europa del este en 2,1%; representando el resto de África a excepción de Marruecos el 0,9% y Asia el 0,3% del total (Figura 27)

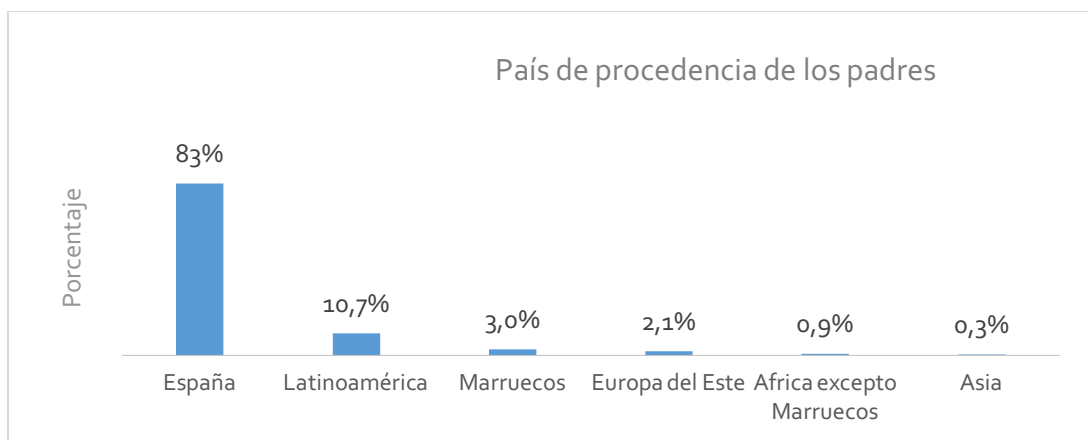


Figura 27: País de procedencia de los padres.

El 75% de los padres extranjeros residía en España desde hacía menos de 13 años, con una estancia media en nuestro país de $9,18 \pm 4.87$ años (mediana 9 años e IQR 5-13).

Respecto al nivel de estudios materno, un 53,2% de las madres (177/333) había cursado estudios secundarios, 33,9% universitarios (113), 12,3% educación primaria (41) y el 0,6% de las madres no tenía estudios (2).

Resultados

El 47,3% de los padres (155/328) tenía estudios secundarios, 28,7% formación universitaria (94), 23,7% estudios primarios (78) y un 0,3% de los padres incluidos no tuvo estudios (1) (Figura 28)

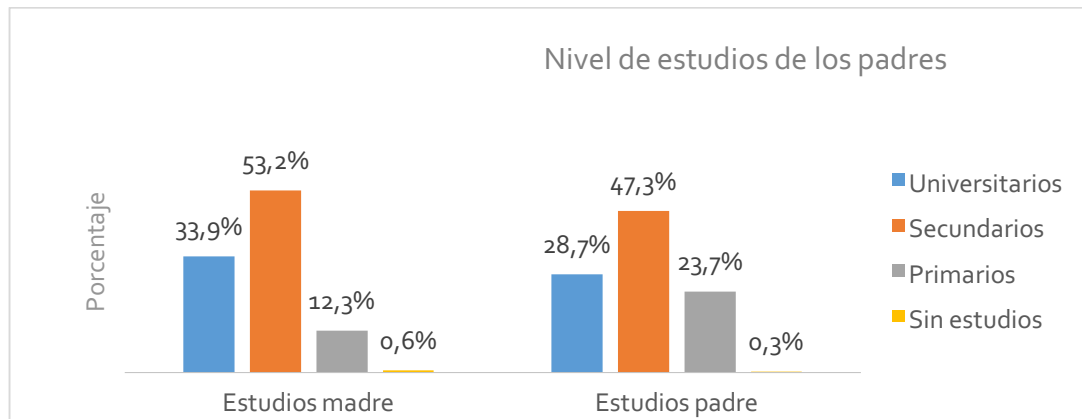


Figura 28: Nivel de estudios de los padres.

Antecedentes de patología familiar

Presentaron antecedentes patológicos de interés el 19,5% de las madres (82/421) y 29,7% de los padres (125/421), existiendo antecedente de atopia (dermatitis atópica, rinitis alérgica) en un 41,5% de las madres (34) y 34,4% de los padres (43); asma bronquial en 23,2% de las madres (19) y 28,5% de los padres (36); asociando ambas anomalías (asma-atopia) 34,1% de las madres (28) y 33,6% de los padres (42). (Figura 29).

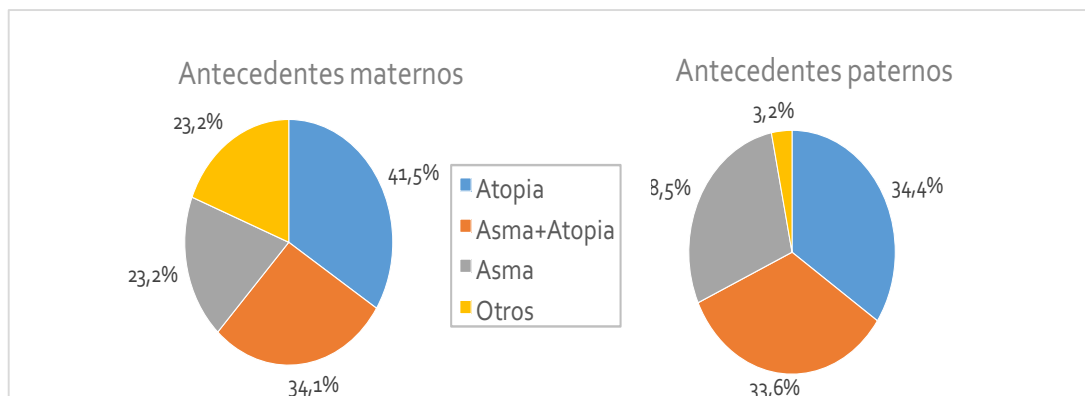


Figura 29: Antecedentes de Patología materna y paterna.

Resultados

Respecto a los hermanos, el 11,6% presentó antecedentes médicos de interés (49/421), el 59,2% asma infantil (29), 24,5% atopía (12), y el 14,3% asoció asma y atopía (7). (Figura 30)

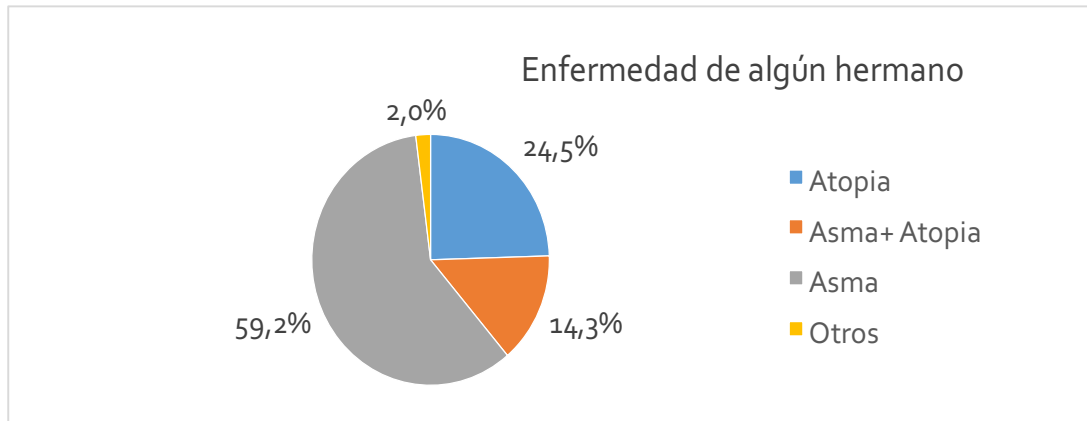


Figura 30: Patología de los hermanos.

Exposición a tabaco

El 34,6% de los niños tenía padres y/o familiares fumadores (116/335). En un 12,8% de los casos fumaba la madre (43/335), siendo fumador el padre en el 29,2% de los casos (98/336) (Figura 31).

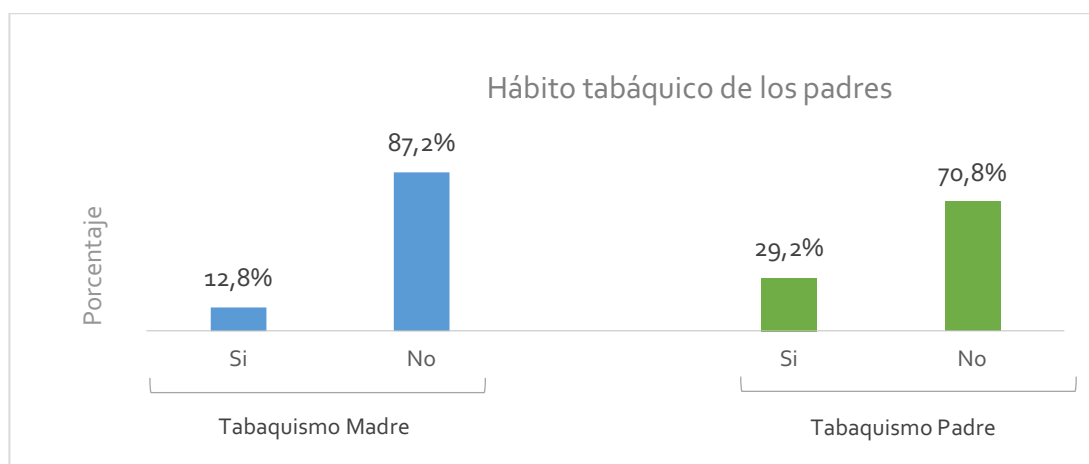


Figura 31: Hábito tabáquico de los padres.

Asistencia a guardería

El 40,4 % de los niños incluidos en el estudio asistieron a guardería (153/379) (Figura 32)

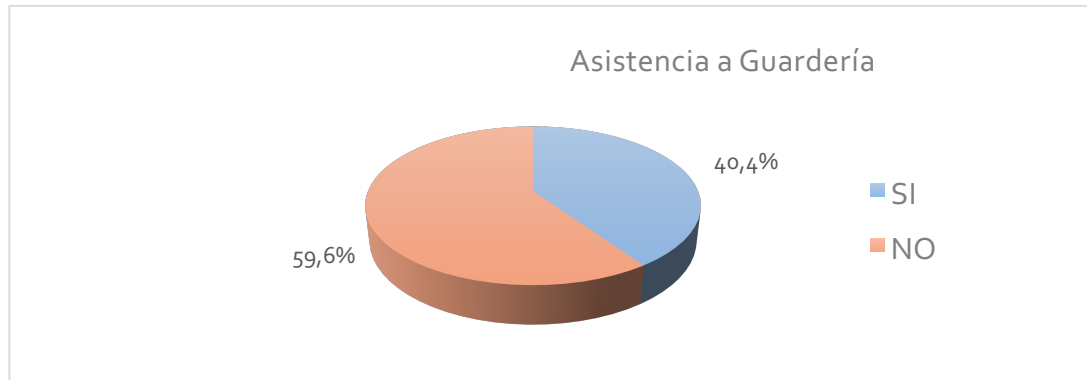


Figura 32: Asistencia a guardería durante el seguimiento..

Lactancia materna

El 83,4 % de los niños participantes en el estudio recibieron lactancia materna (LM) (326/391), siendo alimentados con lactancia artificial el 16,6% (65/391).

La mediana de duración de la LM fue 6 meses (IQR 4-12 meses), distribuyéndose como indica la figura 33.

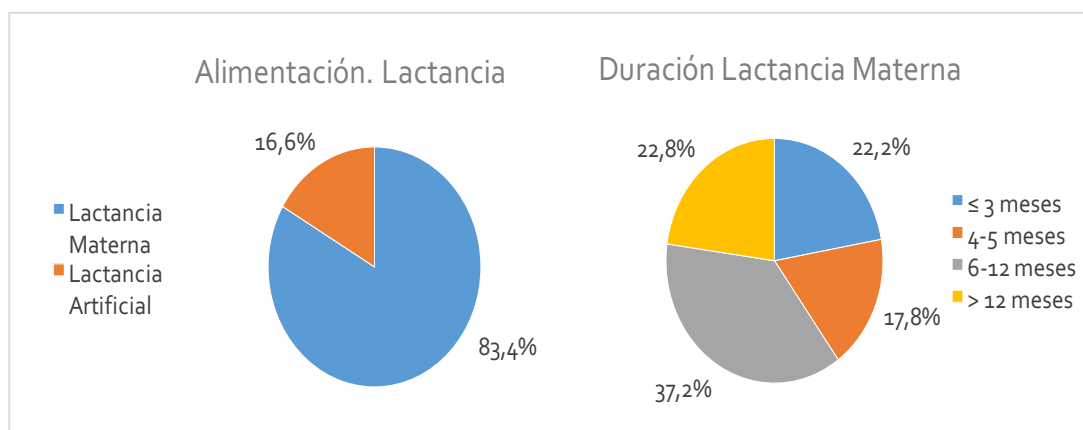


Figura 33: Tipo de Lactancia durante el seguimiento. Duración de la lactancia materna por intervalos.

Resultados

Como se puede observar el 40% de los niños recibieron LM menos de 6 meses, mientras el 60% mantuvieron la alimentación con leche de la propia madre al menos 6 meses.

Prematuridad

Presentaron antecedentes de prematuridad al nacimiento 8 de los 421 niños (1,9%) con una edad gestacional media de $32,7 \pm DS 3,1$ semanas (rango 29-36 semanas).

INFECCIONES VIRALES

Edad y resultado de la primera identificación viral positiva

El 91,9% de los niños estudiados tuvo al menos una identificación viral positiva (387/421). La edad media de la primera determinación positiva fue $3,74 \pm 3,72$ meses (mediana de 2 meses e IQR 1-5). El 75% de los niños tuvo su primera determinación viral positiva antes de los 5 meses de vida.

La distribución viral encontrada fue: rinovirus en 68,7% (266), VRS en 10,3% (40), virus parainfluenza en 7% (27), adenovirus en 5,4% (21), metapneumovirus en 3,1% (12), virus influenza en 2,3% (9), bocavirus en 1,8% (7) y coronavirus en 1,3% (5) de los pacientes (Figura 34).

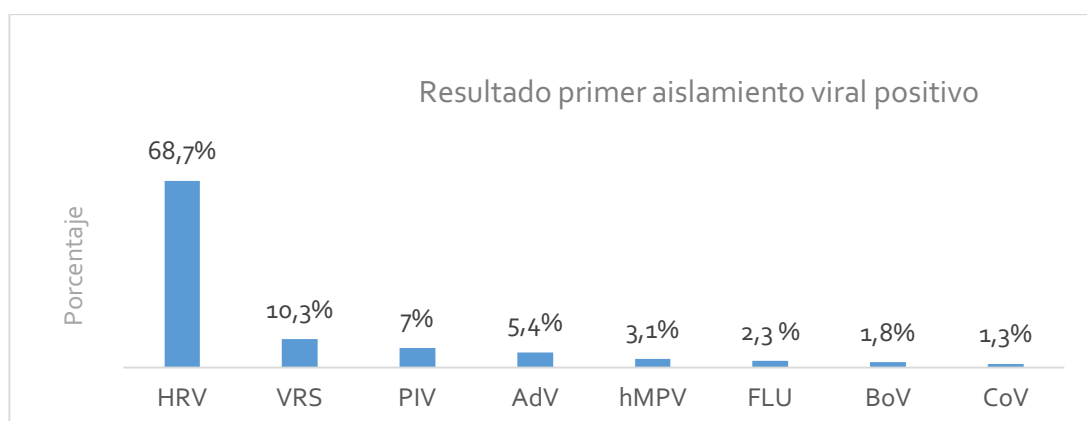


Figura 34: Resultado de la primera identificación viral positiva

Coinfección viral en la primera identificación viral positiva

Se encontró coinfección viral en el 9,3% de los niños (36/387), con infecciones simples en el 90,7% de los casos (351). (Figura 35)

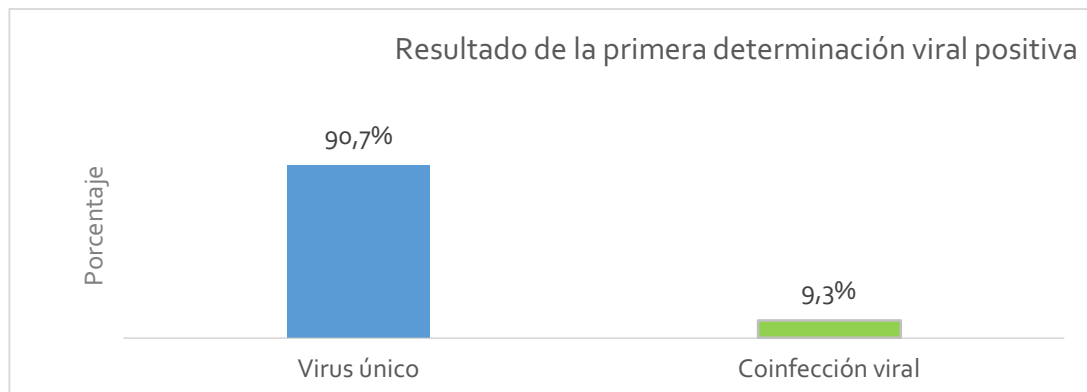


Figura 35: Resultado virológico de la primera muestra positiva.

Las asociaciones virales más frecuentes fueron HRV-hMPV y HRV-PIV, que representaron el 11,1% del total respectivamente (4/36).

El 50% de los niños presentó infección leve (18/36) mientras que el 8,3% presentó infección grave (3), siendo la BQL el diagnóstico más prevalente en 36,1% de los casos (13) seguido de IVRA en 22,2% (8).

Permaneció clínicamente asintomático el 41,7% de los niños con coinfección viral (15).

De los pacientes diagnosticados de BQL en el primer asilamiento positivo, presentó infección viral múltiple un 27,7% de los niños (13/47). La asociación más frecuentemente observada HRV-VRS, en 30,8% de los casos (4/13).

Situación clínica en la primera identificación viral positiva

Coincidiendo con la primera determinación viral positiva el 64,8% de los niños permaneció clínicamente asintomático (249/384), cursando con infección leve ambulatoria un 29,4% de los casos (113/384) e ingreso hospitalario un 5,7% (22/384) de los niños (Figura 36).

Resultados

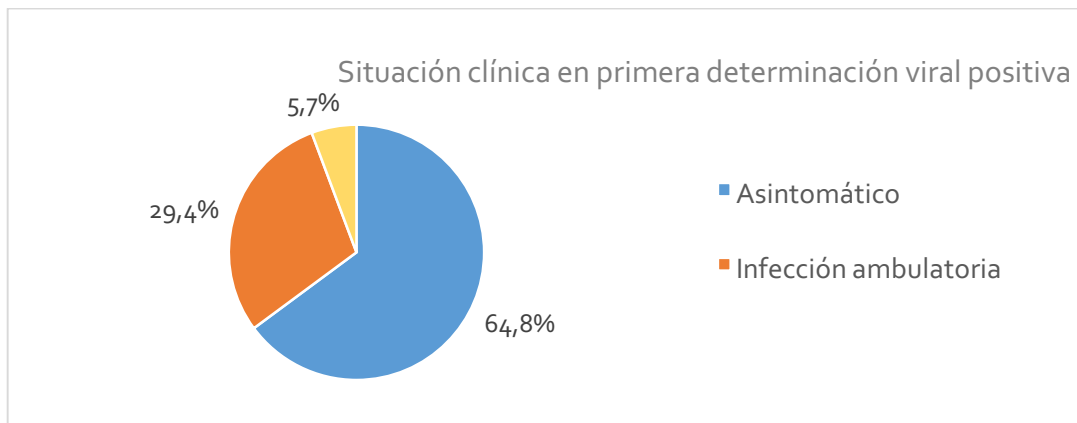


Figura 36: Situación clínica en primera identificación viral positiva

- La mediana de edad de los pacientes *asintomáticos* fue de 2 meses IQR 1-4 (media $3,2 \pm 3,18$). El 50% de los niños tuvo el primer virus respiratorio identificado entre el primer y cuarto meses de vida, siendo menores de 3 meses el 39% (97/249).
- La mediana de edad de los pacientes con *infección leve* fue 4 meses IQR 2-7,5 (media $5,1 \pm 4,1$), siendo menores de 3 meses 45,1% de los mismos (51/113).
- Los pacientes con *infección grave* tuvieron una mediana de edad de 1 mes e IQR 0-3 (media $2,8 \pm 5,1$). El 81,8% de los niños tuvo la primera infección grave en los primeros 3 meses de vida (18/22)(Figura 37).

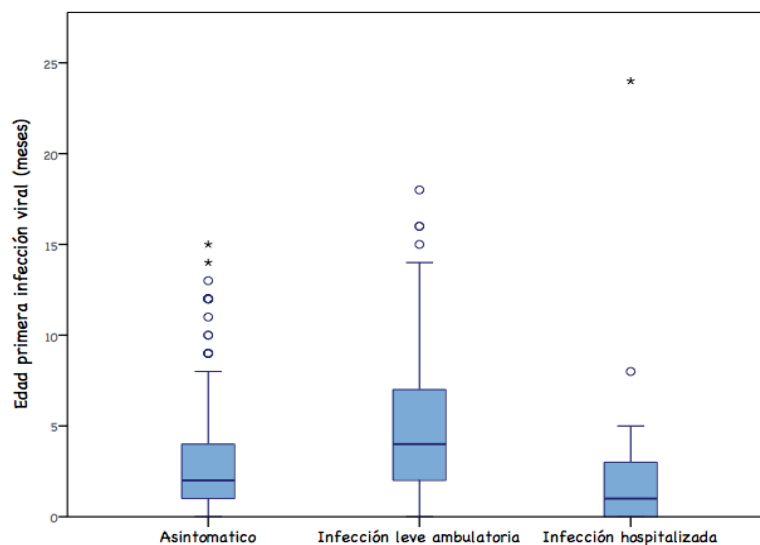


Figura 37: Edad de los pacientes en primera determinación viral positiva, según la situación clínica.

Diagnósticos clínicos coincidiendo con la primera determinación viral positiva

El diagnóstico predominante en los niños sintomáticos fue IVRA en 58,5% de los casos (79/135), bronquiolitis en un 34,8% (47/135), y el 6,7% restante agrupó otros diagnósticos (neumonía, laringitis y otros) (3-3-3 casos respectivamente) (Figura 38).

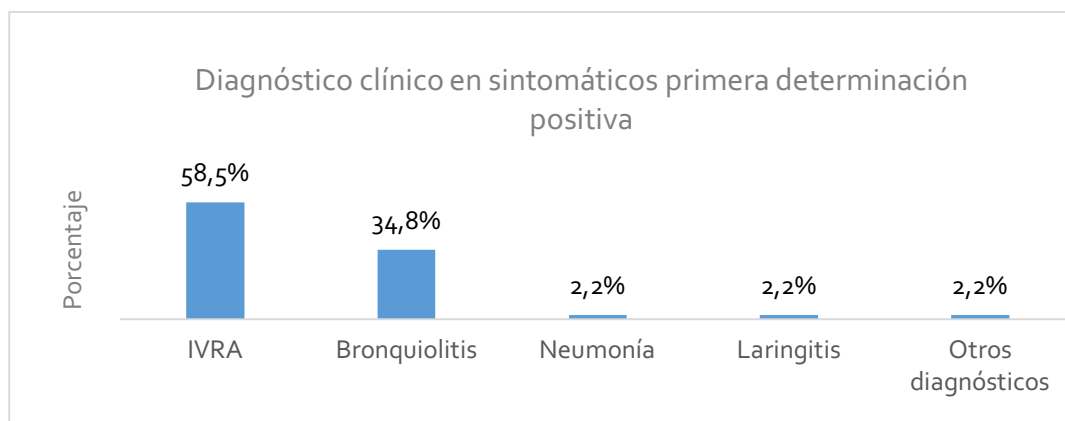


Figura 38: Juicio clínico en primera determinación viral positiva de niños sintomáticos.

INFECCIONES ASINTOMÁTICAS EN LOS CONTROLES DE SALUD

IDENTIFICACIONES VIRALES

En las revisiones de salud a los 15 días de vida y a los 2, 4, 6, 9, 12, 15 Y 18 meses se recogieron muestras de aspirado nasofaríngeo, considerándose a los niños en este momento controles sanos. Como se ha mencionado, solo la rinorrea aislada se permitió como síntoma inespecífico.

A los 15 días de vida se evaluó al 99,3% de los niños (418/421), siendo a los 2 meses el 96,4% (406), 94,8% a los 4 meses (399) y 89,5% a los 6 meses (377); descendiendo paulatinamente el porcentaje de niños evaluados y las muestras realizadas en los sucesivos controles de salud como se indica en la Tabla 10.

Con 15 días de vida se tomó muestra de ANF al 72,4% de los niños evaluados (303/418), siendo a los 2 meses del 80% (325/406), 68,7% a los 4 meses (274/399) y 72,9% a los 6

Resultados

meses (275/377); a los 9 meses el 24,7% (81/328) declinando progresivamente la recogida de muestras como queda reflejado en la tabla 10.

Aspirados nasofaríngeos en controles de Salud									
	15 ddv	2 meses	4 meses	6 meses	9 meses	12 meses	15 meses	18 meses	24 meses
Niños evaluados	418/421 (99,3%)	406/421 (96,4%)	399/421 (94,8%)	377/421 (89,5%)	328/421 (77,9%)	322/421 (76,5%)	130/421 (30,9%)	79/421 (18,7%)	14/421 (3,3%)
Realizado aspirado	303 (72,4%)	325 (80%)	274 (68,7%)	275 (72,9%)	81 (24,7%)	176 (54,7%)	78 (60%)	72 (91,1%)	13 (92,9%)
No realizado	115 (27,5%)	81 (19,9%)	125 (31,3%)	102 (27,1%)	247 (75,3%)	146 (45,3%)	52 (40%)	7 (8,9%)	1 (7,1%)

Tabla 10: Muestras de aspirados nasofaríngeos recogidos en los sucesivos controles de salud de niños sanos. (ddv: días de vida).

Se obtuvieron un total de 1.597 muestras en niños asintomáticos, identificándose al menos un virus respiratorio en el 33,6% de los ANF (537/1597). En 21,5% de los ANF recogidos a los 15 días de vida (65/303), 31,1% a los 2 meses (101/325), 33,2% a los 4 meses de edad (91/274), 36,7% a los 6 meses (101/275); 32,1% a los 9 meses (26/81), 43,8% a los 12 meses (77/176), 56,4% a los 15 meses (44/78), un 38,9% en la revisión de los 18 meses (28/72) y un 30,8% en la revisión de los 2 años de edad (4/13) (Figura 39).

Se encontró coinfección viral, en el 12,1% de los casos, representando un 36,1% de las muestras positivas (194/537) con la siguiente frecuencia: el 6,1% (4/65) a los 15 días de vida, 3,9% (4/101) a los 2 meses, 6,6% (6/91) a los 4 meses, 6,9% (7/101) a los 6 meses de edad, 7,7% (2/26) a los 9 meses, 14,3% (11/77) a los 12 meses, 31,8% (14/44) a los 15 meses y el 17,8% (5/28) a los 18 meses de edad (Figura 39).

En la revisión de los 24 meses el 100% fueron infecciones simples.

Resultados

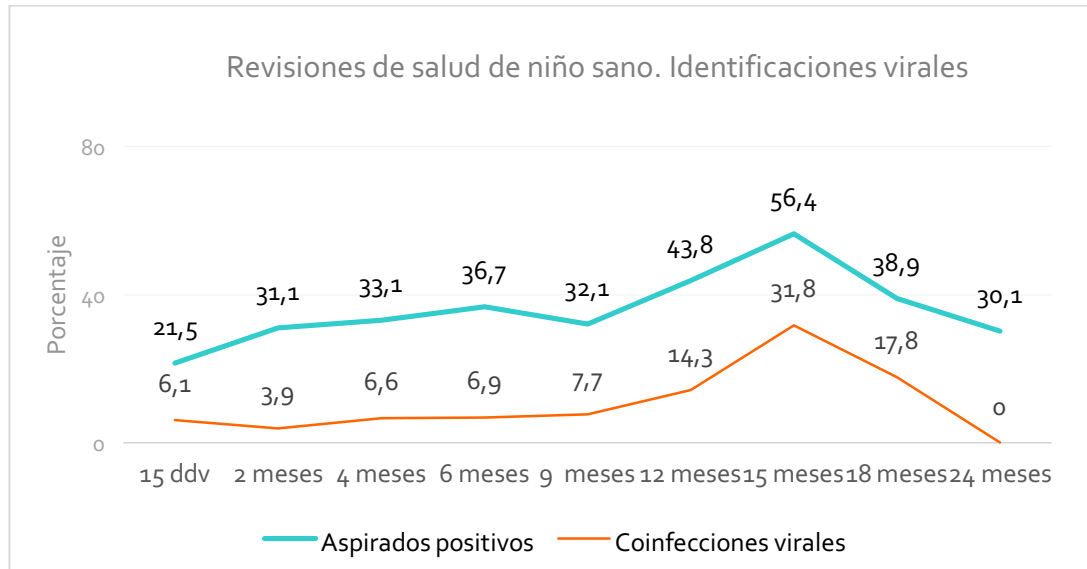


Figura 39. Resultados positivos y coinfecciones virales en aspirados nasofaríngeos en controles de salud.

La distribución de virus respiratorios identificados fue la siguiente: HRV fue el agente identificado de forma mayoritaria en todas las revisiones de salud 70% (418/598), seguido por AdV 10% (60/598), PIV 4,6% (28/598) y VRS 3% (18/598). (Figuras 40-41 y tabla 11)

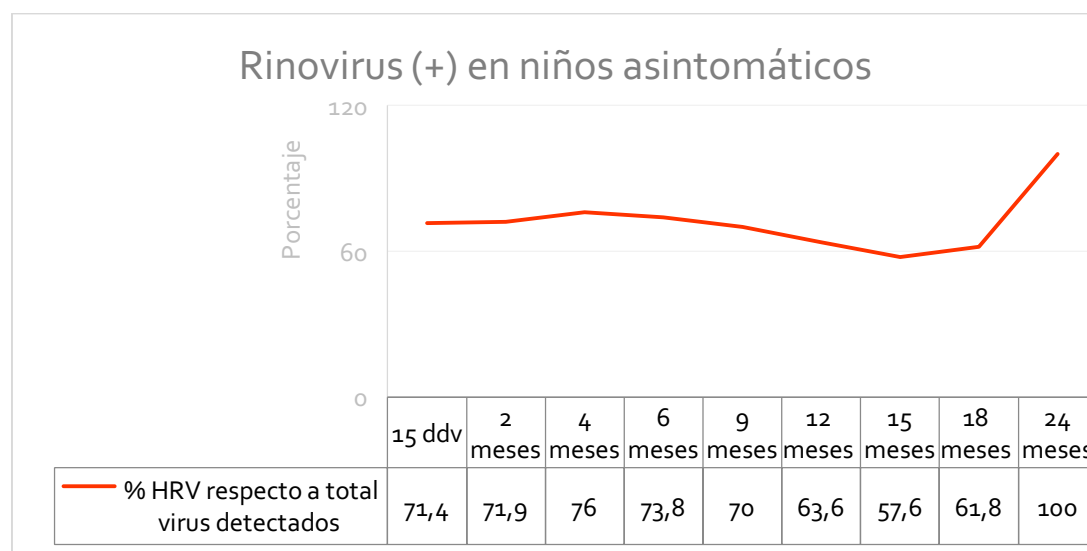


Figura 40: Determinación de rinovirus en ANF recogidas en revisiones de niño sano (frecuencia relativa, en porcentaje, respecto al total de virus identificados en cada control de salud).

Resultados

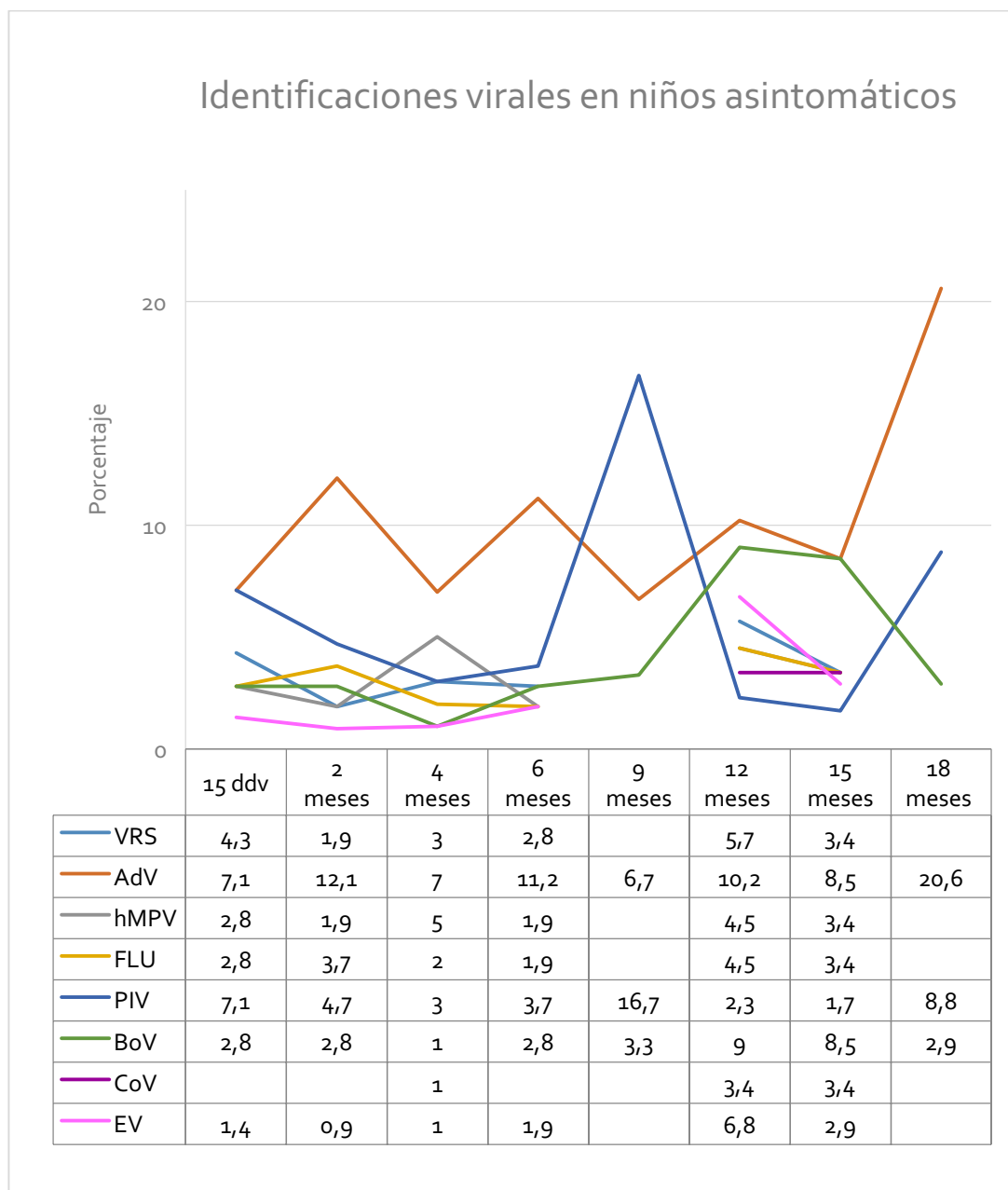


Figura 41: Determinación de virus respiratorios en revisiones de niño sano (frecuencia relativa, en porcentaje, respecto al total de virus identificados en cada control de salud)

Resultados

Resultado del estudio virológico en controles de salud (niño asintomático)													
Control Salud	Aspirados realizados	Aspirados positivos	Número total de virus detectados	RV	AdV	PIV	VRS	hMPV	FLU	BoV	EV	CoV	CMV
15 ddv	303	65	70	50 (71,4%)	5 (7,1%)	5 (7,1%)	3 (4,3%)	2 (2,8%)	2 (2,8%)	2 (2,8%)	1 (1,4%)	-	-
2 meses	325	101	107	77 (71,9%)	13 (12,1%)	5 (4,7%)	2 (1,9%)	2 (1,9%)	4 (3,7%)	3 (2,8%)	1 (0,93%)	-	-
4 meses	274	91	99	76 (76%)	7 (7%)	3 (3%)	3 (3%)	5 (5%)	2 (2%)	1 (1%)	1 (1%)	1 (1%)	-
6 meses	275	101	107	79 (73,8%)	12 (11,2%)	4 (3,7%)	3 (2,8%)	2 (1,9%)	2 (1,9%)	3 (2,8%)	2 (1,9%)	-	-
9 meses	81	27	30	21 (70%)	2 (6,7%)	5 (16,7%)	-	-	1 (3,3%)	1 (3,3%)	-	-	-
12 meses	176	77	88	56 (63,6%)	9 (10,2%)	2 (2,3%)	5 (5,7%)	4 (4,5%)	1 (1,1%)	8 (9%)	-	3 (3,4%)	-
15 meses	78	44	59	34 (57,6%)	5 (8,5%)	1 (1,7%)	2 (3,4%)	2 (3,4%)	4 (6,8%)	5 (8,5%)	4 (6,8%)	2 (3,4%)	-
18 meses	72	28	34	21 (61,8%)	7 (20,6%)	3 (8,8%)	-	-	1 (2,9%)	1 (2,9%)	1 (2,9%)	-	-
24 meses	13	4	4	4 (100%)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
TOTAL	-	-	598	418 (70%)	60 (10%)	28 (4,6%)	18 (3%)	17 (2,8%)	17 (2,8%)	24 (4,2%)	10 (1,6%)	6 (1%)	-

Tabla 11 Distribución de resultados virológicos en sucesivos controles de salud. Entre paréntesis frecuencia relativa. TOTAL: Porcentaje viral respecto al número total de virus detectados

INFECCIONES LEVES AMBULATORIAS

EPIDEMIOLOGÍA

El 61,7% (260/421) de los niños presentaron procesos respiratorios leves, con un total de 587 infecciones manejadas de forma ambulatoria. El 35,8% (151/421) padeció más de un episodio siendo la mediana 3 e IQR 2-4 (Figura 42).

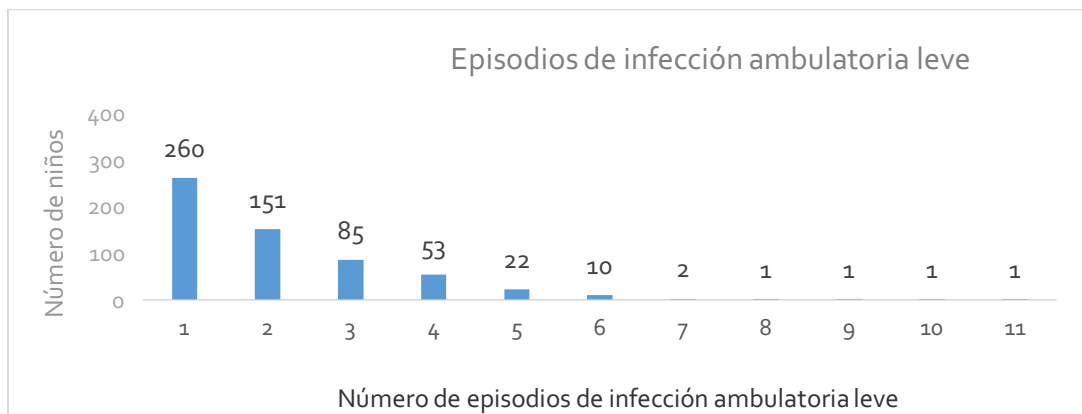


Figura 42: Número de Episodios de infección ambulatoria leve.

Resultados

La edad media de los niños en el momento de padecer el primer episodio de infección ambulatoria fue $6,1 \pm 4,33$ meses, mientras que el segundo episodio aconteció a los $9,1 \pm 4,45$ meses

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE EPISODIOS LEVES

Los síntomas clínicos principales fueron tos y rinorrea en el 97,4% y 96,9% de los casos respectivamente (570 y 567/585), encontrando fiebre en 37,8% de las infecciones (221), dificultad respiratoria en 21,9% (128) y síntomas inespecíficos en 10,6% de los casos (62) (Figura 43).

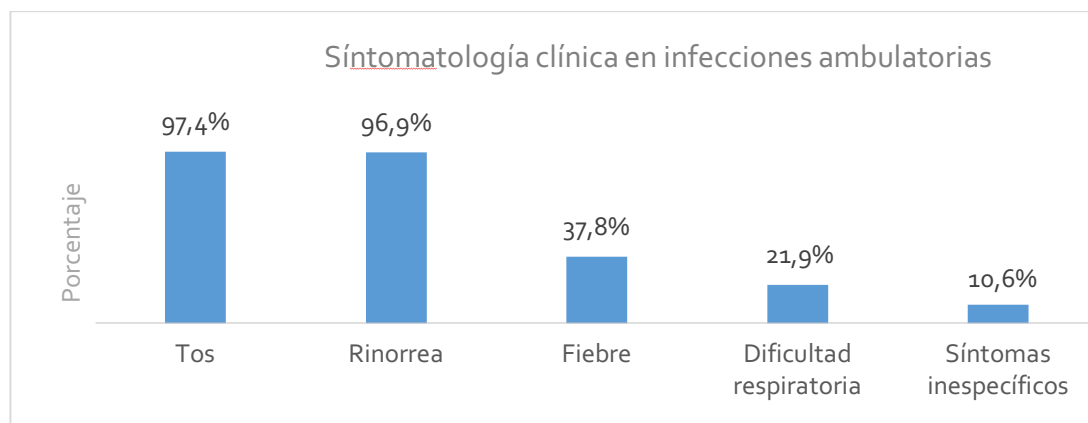


Figura 43: Síntomas clínicos en episodios de infección ambulatoria.

Pruebas diagnósticas

Se realizó radiografía de tórax únicamente en el 2,9% de las infecciones leves (17/585), presentando infiltrado/atelectasia el 58,8% de los casos (10/17) y normalidad radiológica el resto.

Diagnóstico clínico

En el 56,1% de los casos ambulatorios, el diagnóstico clínico fue IVRA (328/585), seguido de BQL aguda en 18,5% (108), episodio de sibilancias en 16,9% (99), laringitis y otros diagnósticos en el 2,6% (30) y el 3,4% restante agrupó los diagnósticos: neumonía, síndrome febril, laringotraqueobronquitis y síndrome pertusoide (20) (Figura 44).

Resultados

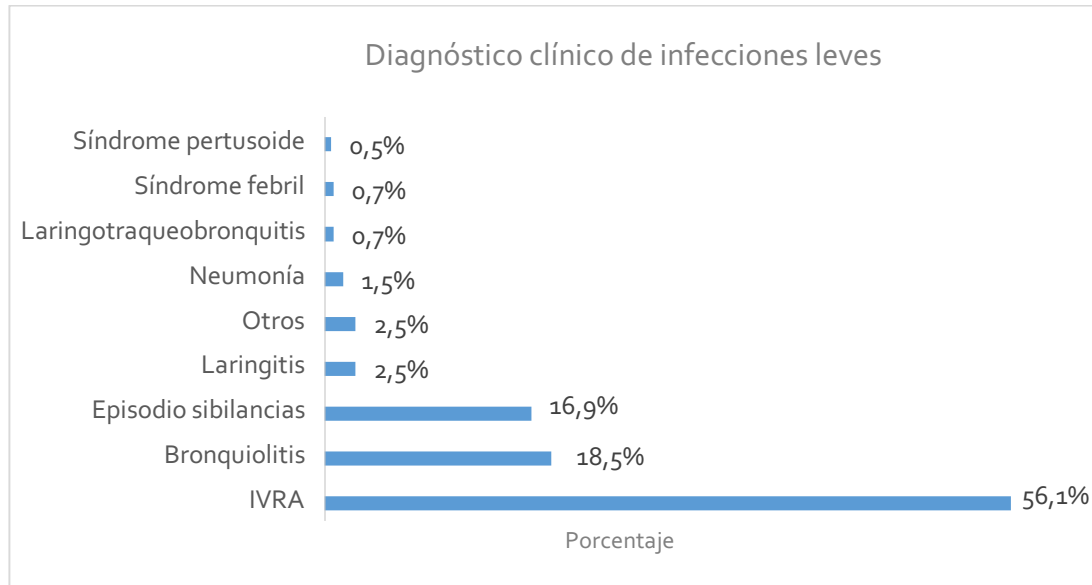


Figura 44: Diagnóstico clínico final de los episodios de infección ambulatoria.

ANÁLISIS VIROLÓGICO EN INFECCIONES LEVES AMBULATORIAS

En el 78,9% de los episodios leves se identificó en aspirado nasofaríngeo al menos un virus respiratorio (462/585), existiendo coinfección viral en 16,4% de los casos (96/585). (Figura 45).

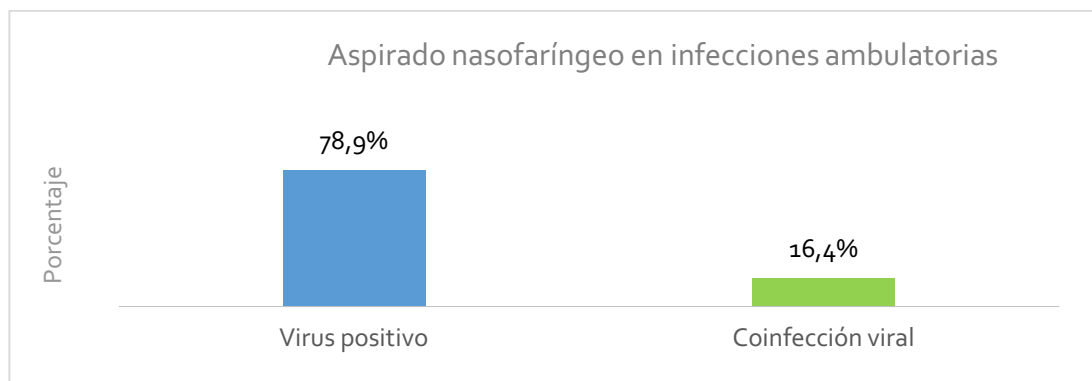


Figura 45: Detección viral en aspirados nasofaríngeos de infecciones leves.

No se efectuó toma de muestra nasal en el 0,3% de los procesos (2/587).

El HRV se aisló con mayor frecuencia en el grupo de infecciones ambulatorias representando el 40,5% de los casos (237/585), el segundo agente viral fue VRS en

Resultados

13,1% (77) seguido de PIV en 13% de las infecciones (76), AdV 9,6% (56), hMPV 6,8% (40), FLU en 6,8% (40), BoV 4,9% (29), CoV en 1,2% (7) y EV en 3,2% (19) (Figura 46).

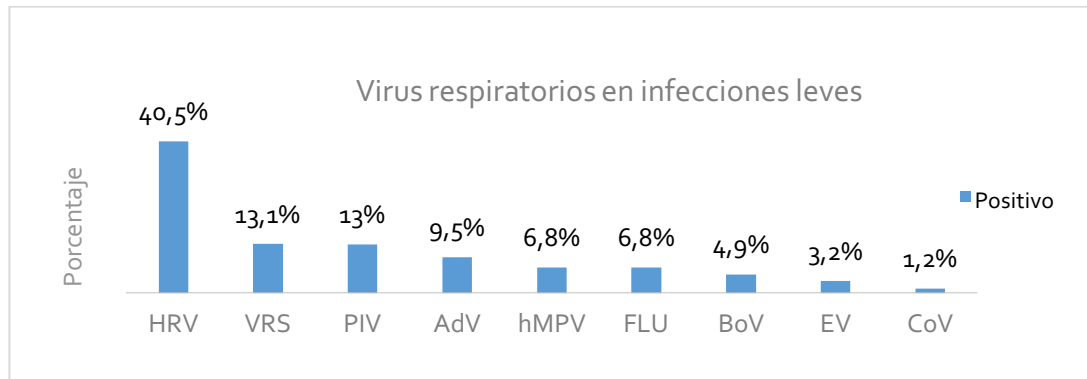


Figura 46: Frecuencia relativa de virus respiratorios en infecciones leves.

EL agente causal más frecuente de las BQL leves que no requirieron hospitalización fue HRV en 38,3% de los episodios, seguido por AdV y hMPV en 8,4% respectivamente.

INFECCIONES GRAVES HOSPITALIZADAS

Durante el periodo de seguimiento precisó ingreso hospitalario un 9,5% de los niños (40/421), con un total de 87 episodios de IR grave.

De ellos, 16 niños reingresaron en más de una ocasión, representando el 3,8% del global de participantes en el estudio (16/421). Un lactante fue hospitalizado en nueve ocasiones (0,2%) (Figura 47).

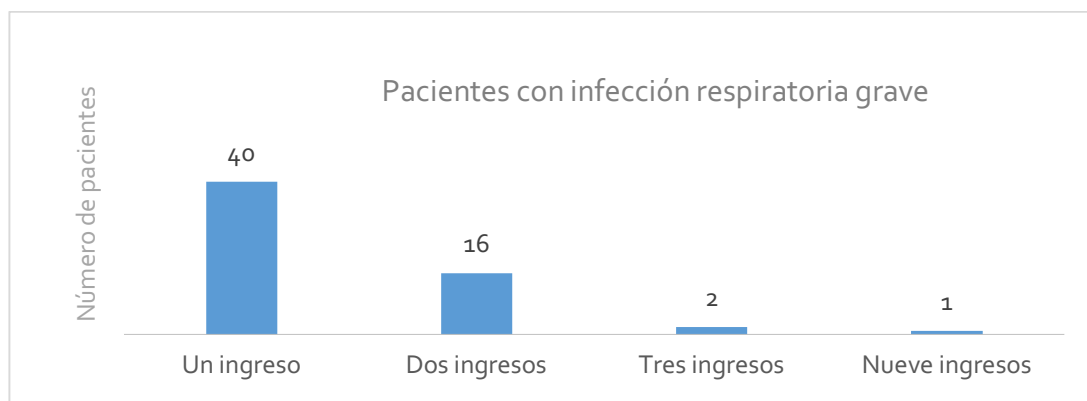


Figura 47: Pacientes con infección grave hospitalaria durante el estudio.

La mediana de ingresos fue de 1 con rango intercuartílico 1-2, con un mínimo de un ingreso y un máximo de 9.

DESCRIPCIÓN DE LOS PACIENTES CON INFECCIÓN GRAVE

De los 40 pacientes que precisaron ingreso en una sola ocasión la distribución por sexos fue 19 varones (47,5%) y 21 mujeres (52,5%).

Dieciséis pacientes ingresaron en dos ocasiones (27,1%), el 81,3% fueron varones (13/16) y 18,8% mujeres (3/16).

Dos niños (un varón y una mujer) requirieron tres ingresos (3,4%), y un solo paciente precisó 9 ingresos hospitalarios representando el 1,7% de los pacientes con infección grave.

De los 40 niños con al menos una infección grave, 5 tuvieron antecedentes de prematuridad (12,5%), con una edad gestacional media al nacimiento de $33,4 \pm 1,2$ semanas (mínima 29, máxima 36). Todos ellos ingresaron en una sola ocasión.

Únicamente un lactante recibió tratamiento profiláctico con palivizumab.

DESCRIPCIÓN DE LOS EPISODIOS GRAVES

Se produjeron un total de 87 episodios de infección grave, con una mediana de edad de los pacientes de 4 meses IQR 1-8 meses (Figura 48).

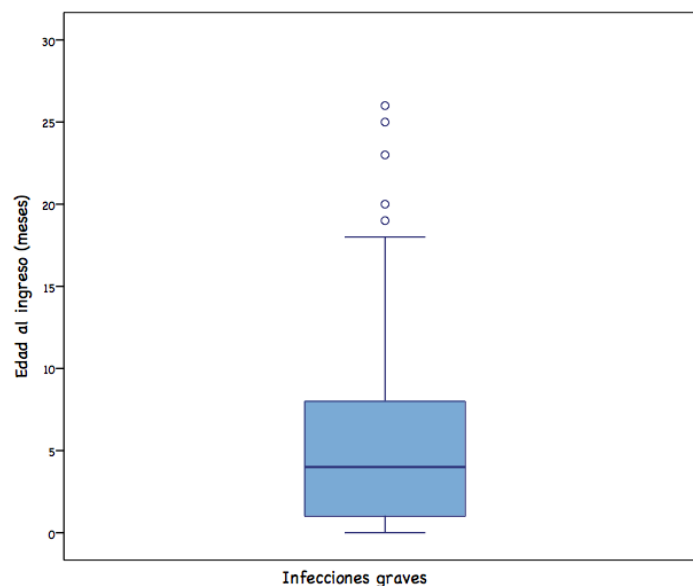


Figura 48: Diagrama de cajas con edad global al ingreso de infecciones graves.

Resultados

La edad de los niños que ingresaron en una ocasión fue 3,3 meses (IQR de 0,9-7,8 meses), siendo la de los pacientes que reingresaron en una segunda ocasión 7,8 meses (IQR 4,2-15,5 meses) y los que precisaron un tercer ingreso hospitalario 5,8 meses (IQR 1,6-10) (Figura 49)

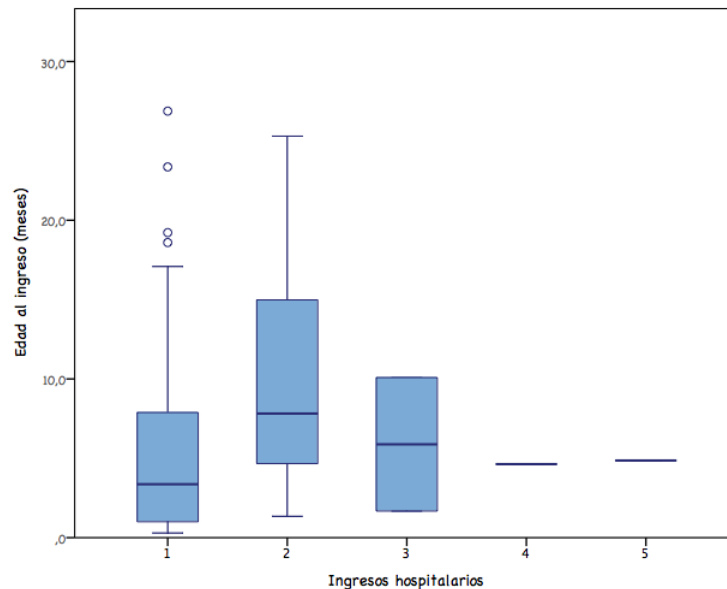


Figura 49: Edad en los respectivos ingresos hospitalarios (meses).

Los episodios de infección grave de nuestra serie tuvieron la siguiente distribución etaria: 44,7% de los ingresos se produjeron en los 3 primeros meses de vida (34/76), 21,1% en niños entre 4-6 meses (16/76); 19,7% en el rango de 7-12 meses de edad (15/76) y el 14,5% de los ingresos se produjo en niños mayores de un año (12/76) (Figura 50).

Como se puede observar el 85,5% de los ingresos se produjo en los primeros 12 meses de vida (figura 50)

Resultados

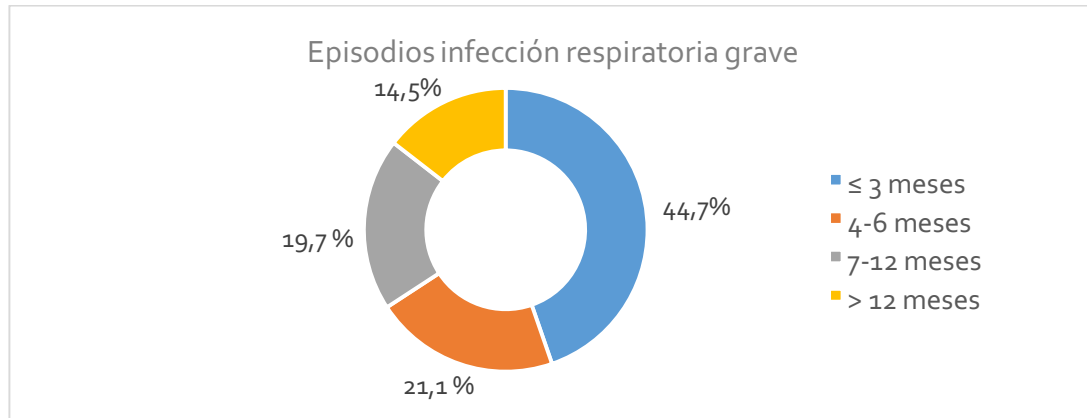


Figura 50: Distribución por edades de los episodios de ingreso hospitalario (meses).

La duración de la estancia hospitalaria tuvo una mediana de 5 días con IQR 3-6,3 (Figura 51).

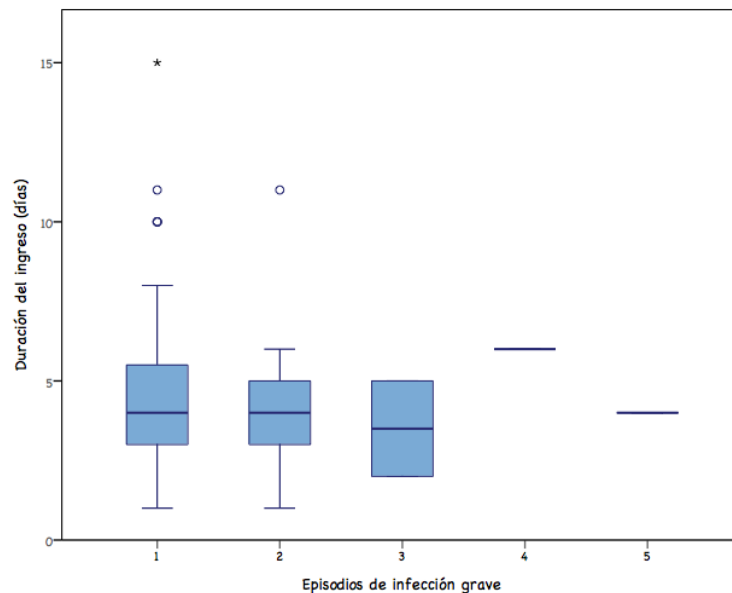


Figura 51: Duración de los ingresos hospitalarios.

Precisó traslado a cuidados intensivos pediátricos un 12,2% de los episodios de infección grave (10/82), con una mediana de edad al ingreso 1 mes e IQR 0-6,7 meses.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

El 57,5% de las IR graves (42/73) cursó con fiebre, con una mediana de temperatura de 38,5 grados centígrados (°C) e IQR 38-39°C. La duración de la fiebre fue de 2 días con IQR 1,5-3 días.

Resultados

Existió hipoxemia ($\text{SatO}_2 < 95\%$) en el 67,1% de los ingresos, con una mediana de duración de la misma de 3 días e IQR 1-5 días. (Figura 52)

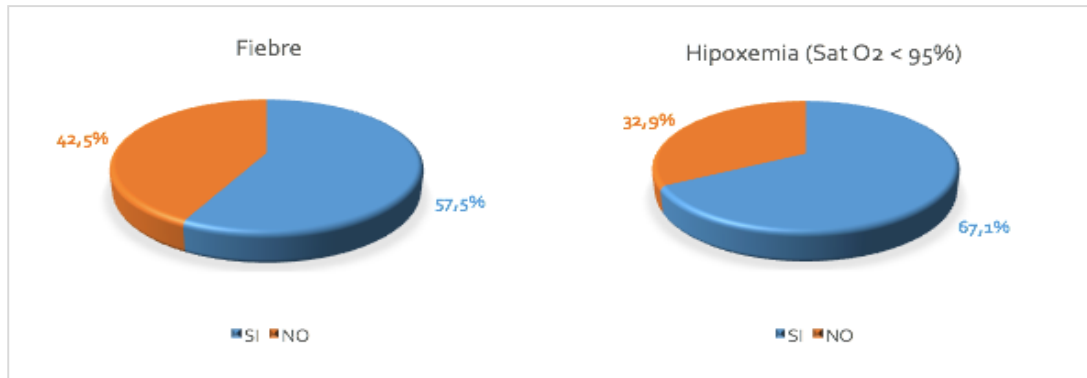


Figura 52: Frecuencia de fiebre e hipoxemia en infecciones que precisaron hospitalización.

Pruebas diagnósticas

Se realizó radiografía de tórax en 42/71 episodios de infección grave (59,2%) presentando resultado normal 22 (31%) e infiltrado/atelectasia 20 de los episodios (28,2%)(45% correspondieron a BQL, 40% episodios de sibilancias, 10% neumonías y 5% laringotraqueobronquitis aguda) (Figura 53).

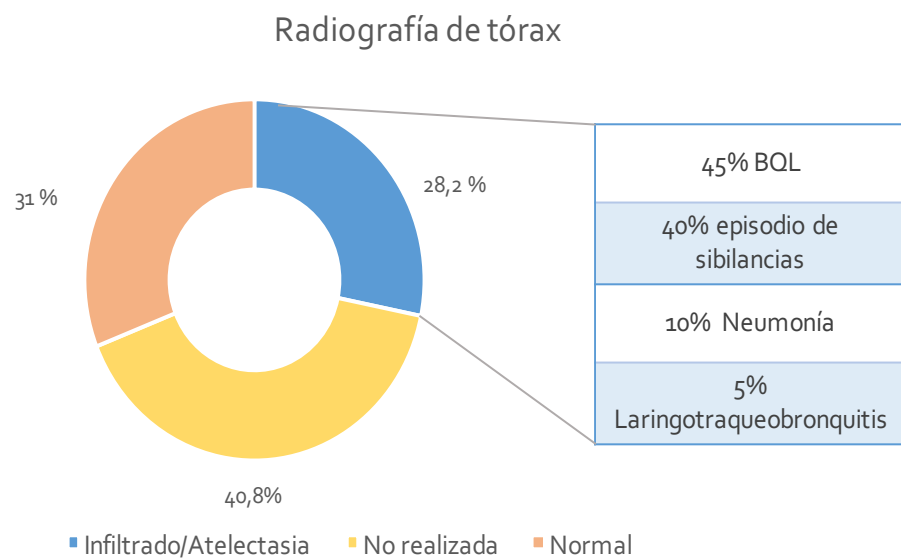


Figura 53: Radiografía de tórax y resultado en infecciones que precisaron hospitalización.

Resultados

El 26,5 % de las bronquiolitis presentaron infiltrado/atelectasia en la prueba radiológica de tórax, frente al 36,4% de los episodios de sibilancias y un paciente con laringotraqueobronquitis.

El resto de niños no presentó alteraciones radiológicas. No se observaron diferencias significativas entre los grupos ($p=0,19$).

El recuento de leucocitos sanguíneos se analizó en un 41,9% de los casos de infección grave (26/62), con una cifra media de $16.287,8 \pm 7.582$ leucocitos.

La proteína C reactiva (PTCR) en sangre se determinó en un 35,5% de los episodios (22/62), con una mediana 7,5 mg/Litro e IQR 3-20 mg/Litro.

Se realizó hemocultivo en 37,9% (25/66) de las infecciones graves, siendo negativo en todas las ocasiones.

Tratamiento hospitalario

El 67,1% de las infecciones hospitalizadas requirió oxigenoterapia, por cursar con hipoxemia.

Se administró tratamiento antibiótico en el 25% de las infecciones graves (17/68).

El subgrupo formado por bronquiolitis, episodio de sibilancias y laringotraqueobronquitis aguda recibió el 82% del total de antibióticos prescritos a nivel hospitalario en esta serie.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE INFECCIONES GRAVES

El diagnóstico final al alta en las infecciones graves, fue BQL en 48,7% de los casos (37/76) seguido por episodio de sibilancias en 30,3% (23), IVRA en 9,2% (7), laringotraqueobronquitis en 3,9% (3), neumonía en 2,6% (4); síndrome febril y síndrome pertusoide en 1,3% (2) y otros diagnósticos en 2,6% de los casos. (Figura 54)

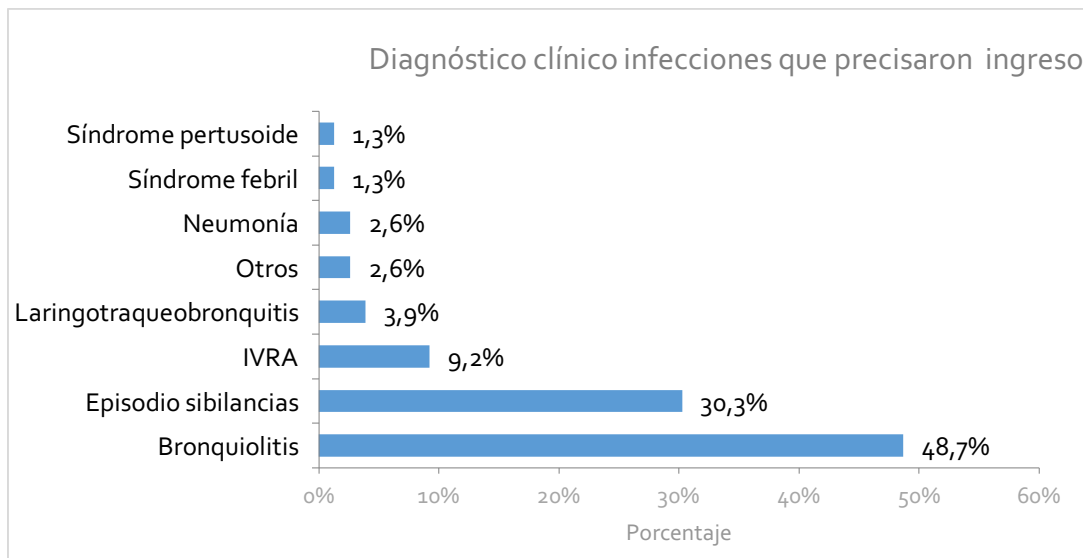


Figura 54: Diagnóstico clínico final en infecciones graves.

El 61,1%, de las BQL que precisaron ingreso, lo hizo en los primeros 3 meses de vida; respecto al 33,3% del resto de diagnósticos clínicos, encontrándose diferencias estadísticamente significativas con una OR 3,14 (IC 95% 1,2-8,2) $p=0,018$. El riesgo de precisar ingreso hospitalario antes de los 3 meses de vida fue 3 veces mayor en los niños con BQL que en el resto de diagnósticos clínicos en la cohorte estudiada.

Respecto a los pacientes que ingresaron en cuidados intensivos pediátricos, los diagnósticos observados fueron BQL en 70% de los casos (7/10), episodio de sibilancias 20% (2/10) e IVRA en 1 paciente.

DETECCIÓN VIRAL EN INFECCIONES GRAVES

El estudio virológico realizado a los niños que ingresaron fue positivo para al menos un virus en un 78,3% de los casos (54/69), presentando coinfección viral el 22,7% de los mismos (15/66) (Figura 55).

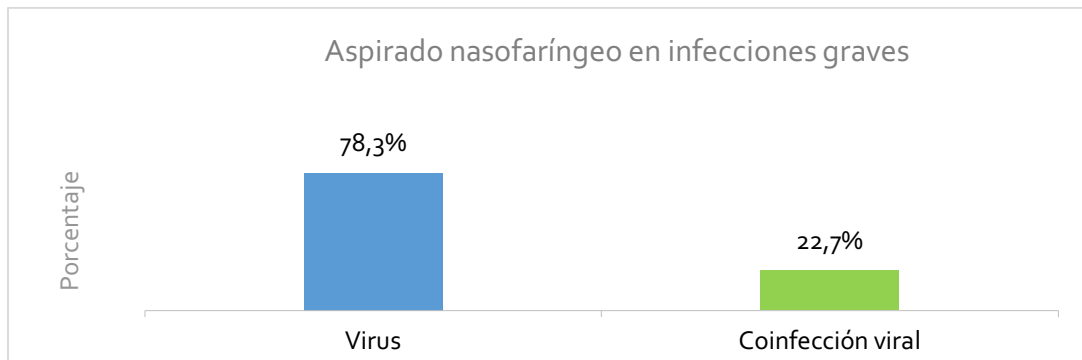


Figura 55: Resultado del aspirado nasofaríngeo en infecciones que precisaron hospitalización.

No se encontraron diferencias significativas entre infecciones simples y múltiples en duración del ingreso ($p=0,145$), duración de la hipoxia ($p=0,64$), máxima temperatura ($P=0,25$) y duración de la fiebre ($p=0,47$).

El virus predominante fue VRS en 39,1% (27/69), seguido por HRV en 37,5% (24/64); en tercer lugar AdV (11,1%), FLU (7,9%), hMPV y PIV (en 6,3%) y EV (3,2%). Se identificó BoV en una de las 63 infecciones graves (1,6%). No hubo ninguna determinación positiva a coronavirus ni citomegalovirus. (Figura 56).

Resultados

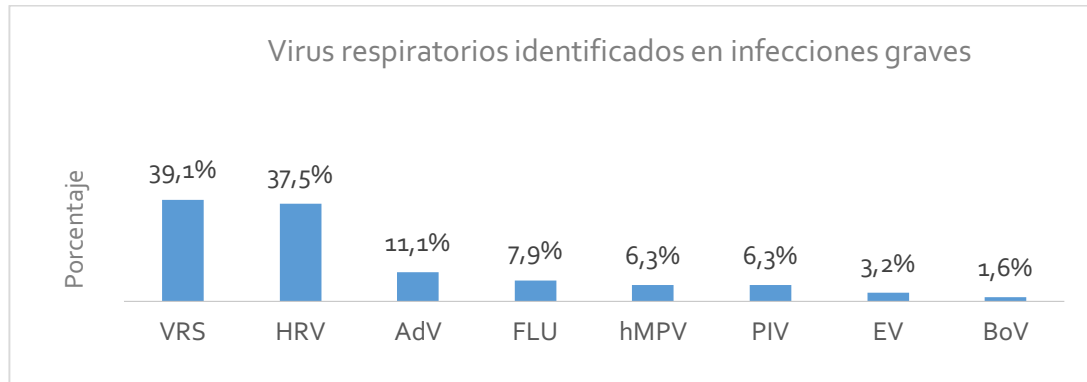


Figura 56: Frecuencia de virus respiratorios en aspirados nasofaríngeos de infecciones hospitalizadas

No se encontraron diferencias significativas entre infecciones VRS positivo y VRS negativo en la duración del ingreso ($p=0,49$); duración de la hipoxia ($p=0,87$), máxima temperatura ($p=0,49$) y duración de la fiebre ($p=0,78$). Tampoco se observaron entre infecciones HRV positivo frente a HRV negativo.

En el 100% de los ANF de los niños que precisaron cuidados intensivos, se identificó algún virus respiratorio, existiendo coinfección viral en 44,4% de los mismos (4/9). De las determinaciones positivas el más prevalente fue VRS (66,7%), seguido por HRV (55,6%), PIV (11,1%) y BoV (en 11,1% de los casos). No hubo ninguna identificación positiva a AdV, FLU, hMPV, EV ni CoV. No se observaron diferencias significativas entre infecciones virales simples y múltiples en cuanto al riesgo de ingresar en UCIP ($p=0,19$).

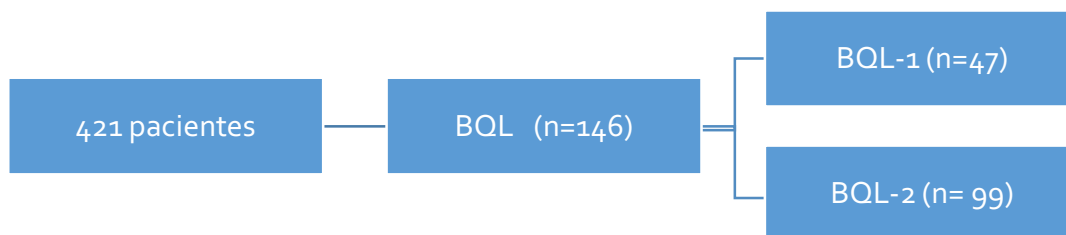
Desde el punto de vista virológico, del total de infecciones respiratorias producidas por VRS, el 22,2% ingresó en UCIP (6/27) frente al 7,1% de las infecciones VRS negativas (3/42) sin objetivar significación estadística entre ambos grupos ($p=0,14$).

La mediana de edad al ingreso en UCIP de infecciones VRS positivas fue de 1 mes (IQR 0-6,7 meses). El 50% de los niños fueron menores de 3 meses.

BRONQUIOLITIS AGUDA

Durante el periodo de seguimiento el 34,7% de los niños padecieron una bronquiolitis aguda (146/421).

En 47 niños coincidió con la primera identificación viral positiva (32,2%) grupo BQL-1, siendo en 99/146 niños posterior a la primera infección respiratoria viral (67,8%) grupo BQL-2.



La mediana de edad de las BQL fue 6 meses (IQR 3,5-9,4 meses), siendo en grupo BQL-1: 2 meses (IQR 1-4) y en el grupo BQL-2 de 6,9 meses (IQR 4,7-10,4), no existiendo diferencias significativas entre ambos grupos $p=0,006$ (Figura 57).

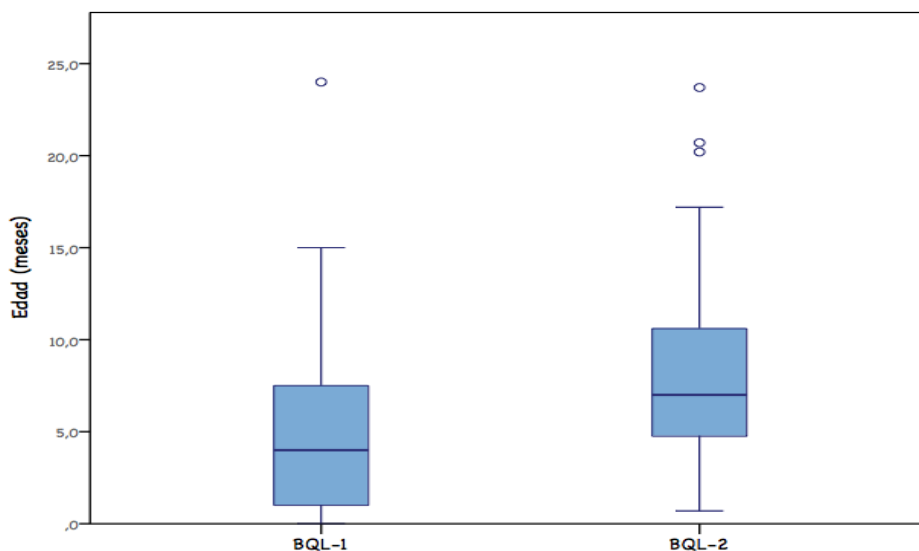


Figura 57: Edad de los pacientes en el momento de padecer BQL grupos 1 y 2.

El 50,7% de los episodios de BQL ocurrieron en los primeros 6 meses de vida (73/144); aconteciendo en los primeros 3 meses de edad en el 21,5% de las BQL (31/144).

Resultados

La situación clínica de las BQL fue leve ambulatoria en 73,7% de los casos (104/141), precisando hospitalización el 26,2% (37/141).

La distribución por sexos fue 85/146 (58,2%) varones y en 61/146 (41,8%) mujeres. El 4,1% de los niños que padecieron BQL tuvo antecedentes de prematuridad (6/145), con una edad gestacional media de $31,6 \pm 2,8$ semanas, recibiendo tratamiento con palivizumab 3/6 prematuros.

El virus identificado con mayor frecuencia fue VRS en 41,3% de las BQL (50/121) seguido de HRV en 35,5% (43/121) y en tercer lugar PIV 9,9% (12/121), hMPV en 5% (6/121), AdV en 4,1% (5/121), FLU en 2,5% (3/121); BoV y CoV en 0,8% respectivamente.

Existió coinfección viral en 33/142 casos (23,2%) siendo las asociaciones más frecuentes VRS-HRV en 7/33 casos (21,2%) y VRS-AdV y HRV-hMPV 4/33 (12,1%).

TRATAMIENTO DURANTE EL SEGUIMIENTO

De los 421 pacientes estudiados, recibieron medicación antiasmática 39 niños (9,3%), con la siguiente distribución: 28% fueron tratados con montelukast (11/39), el 36% con budesonida exclusiva (14) y el otro 36% de los niños combinaron las dos medicaciones durante el seguimiento (14). (Figura 58)

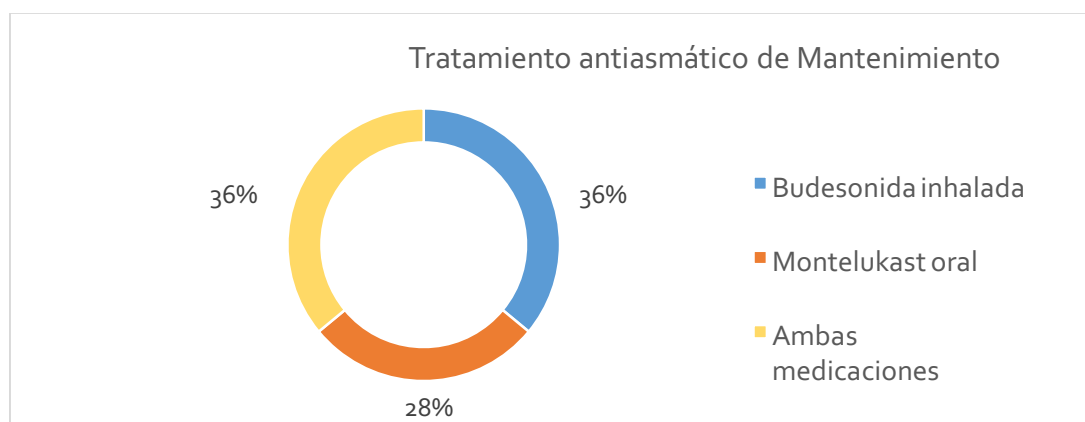


Figura 58 Tratamiento de mantenimiento antiasmático recibido por los pacientes durante el estudio.

DESARROLLO DE SIBILANCIAS RECURRENTE

De los 421 niños estudiados, 109 presentaron algún episodio de sibilancias (25,9% del total) con una mediana de 3 e IQR 2-4 episodios.

Desarrollaron sibilancias recurrentes (SR) es decir tres o más episodios de sibilancias, 55 pacientes (13%) con una mediana de 4 e IQR 3,5-6 episodios.

ANÁLISIS DE LOS FACTORES DE RIESGO. ANÁLISIS BIVARIADO

El análisis bivariado se utilizó para investigar la influencia de los factores determinantes por separado.

Género

De los 421 pacientes incluidos en el estudio, presentaron SR el 14,7% de los varones (34/231) y el 11,1% de las mujeres (21/190), no encontrándose diferencias significativas entre ambos sexos ($p=0,26$) (Figura 59).

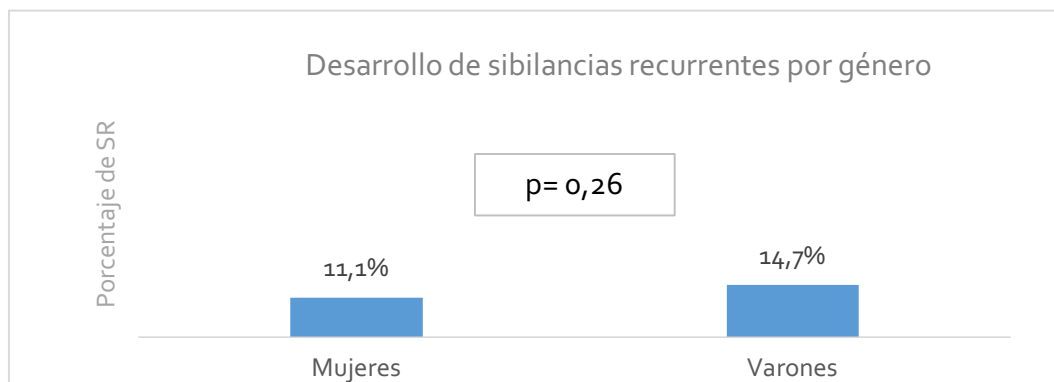


Figura 59: Desarrollo de sibilancias de repetición por género.

Hermanos

Se evaluó el desarrollo de SR en niños con y sin hermanos padeciendo sibilancias recurrentes un 18% de los niños que convivían con hermanos (27/150) respecto al 6%

Resultados

de los hijos únicos (11/184), observando diferencias estadísticamente significativas OR 2,8 (IC 95% 1,4-5,8) $p=0,004$ (Figura 60).

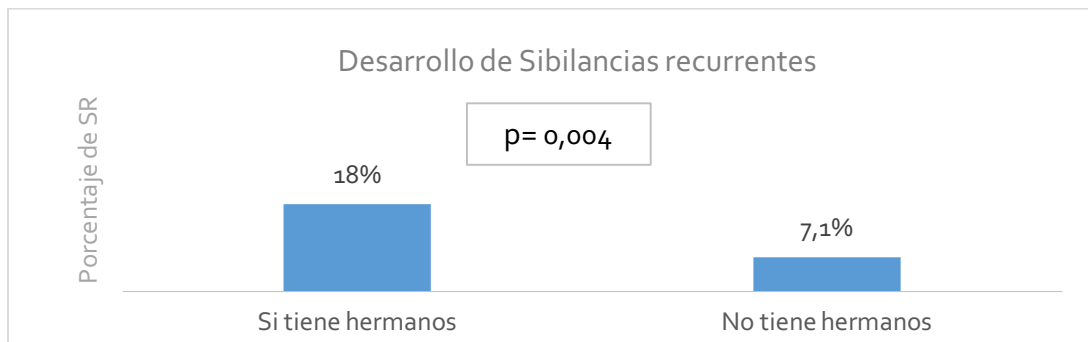


Figura 60: Desarrollo de SR en función de la presencia o no de hermanos en el domicilio.

Número de convivientes en domicilio

El 8,6% de los niños que convivían con 2 familiares en el domicilio desarrollaron SR (14/162) respecto al 18,6% de los que residían con 3 familiares (22/118), el 10,3% de los que lo hacían con 4 familiares (4/39) así como un niño de los 10 que residían con 5 familiares en el domicilio (10%). No padeció SR ninguno de los 6 niños que convivían con 6-11 familiares en el hogar.

No observamos diferencias significativas entre los grupos ($p=0,38$) (Figura 61).

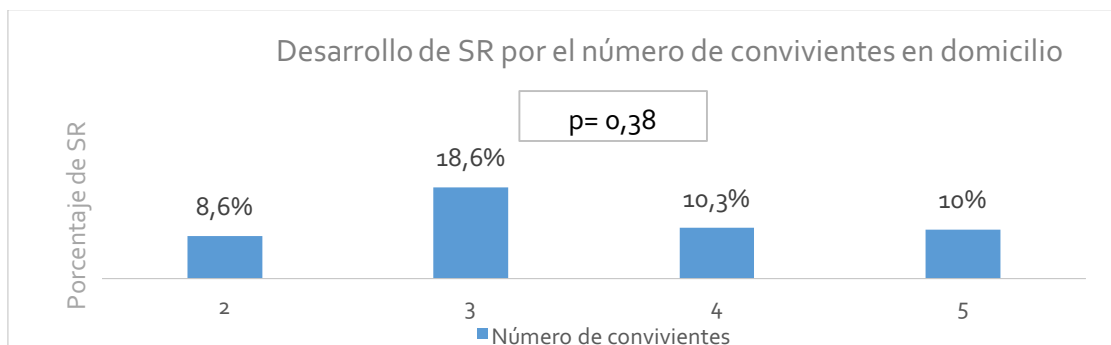


Figura 61: Desarrollo de sibilancias recurrentes en función del número de convivientes en el domicilio.

Convivientes > 65 años

Se evaluó el desarrollo de SR entre los pacientes que convivían con mayores de 65 años y los que no, encontrando un 33% en el grupo que tenía familiares en el domicilio

Resultados

mayores de 65 años (4/12) respecto al 12,5% de los que no (35/281) sin diferencias significativas entre los grupos ($p=0,06$).

País de procedencia de los progenitores

Desarrollaron SR 38 hijos de los 281 españoles (13,5%), tres hijos de padres africanos (3/13)(23,1%) y un hijo de padres originarios de otros países (1/44)(2,3%) no encontrando diferencias significativas entre los grupos con $p=0,054$ (Figura 62).

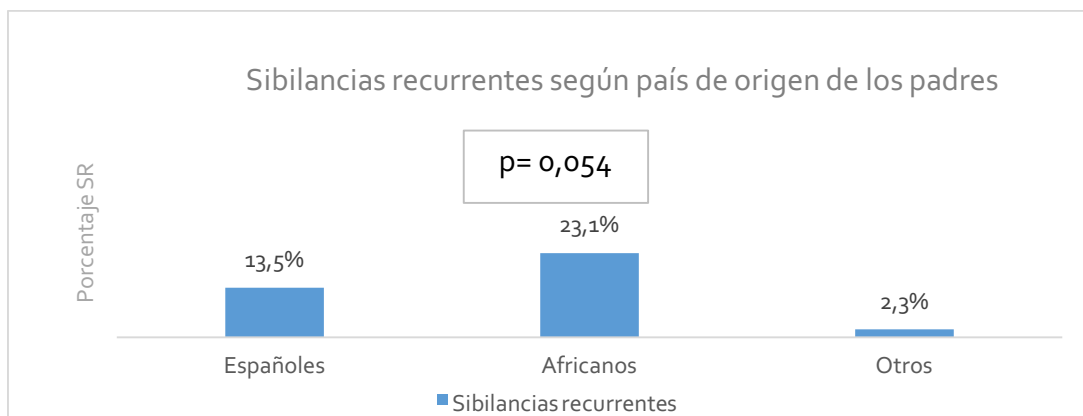


Figura 62: Desarrollo de sibilancias recurrentes según el país de origen de los progenitores.

Nivel de estudios de los padres

Desarrolló SR el 12,2% de los hijos de madres con estudios primarios (5/41), el 13% de los hijos de madres con estudios secundarios 23/177, y un 11,5% de los hijos de madres con formación universitaria (13/113). Ningún hijo de madre sin estudios desarrolló SR. No se encontraron diferencias entre los grupos ($p=0,9$).

Cuando se evaluó el nivel de estudios de los padres se observó que el 16,7% de los hijos de padres con estudios primarios (13/78) desarrolló SR, así como el 10,3% de los hijos de padres con formación secundaria (16/155) y un 9,6% de los hijos de padres con estudios universitarios (9/94) sin encontrar ningún hijo de padre sin estudios que padeciese SR sin diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($p=0,44$) (Figura 63).

Resultados

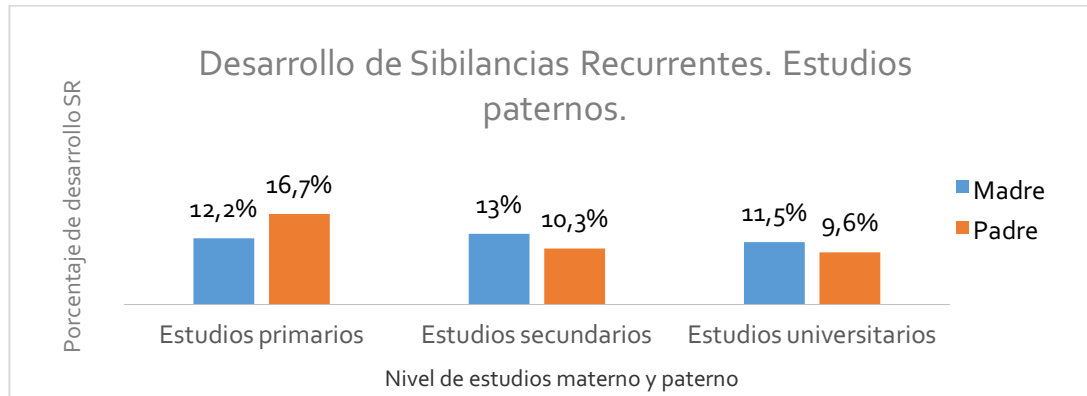


Figura 64: Desarrollo de sibilancias recurrentes en función del nivel de estudios de los padres.

Antecedentes médicos familiares

Se analizó la presencia de **enfermedades de la madre**, que estuvieron presentes en 82/421 (19,5%) de las mismas. Desarrollaron sibilancias recurrentes un 8,6% (7/81) de los hijos de madres asmáticas y/o atópicas así como el 14,1% (48/340) de los hijos de madres sin patología de base asmática y/o atópica. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos ($p=0,19$). (Figura 64)

En cuanto a la **patología paterna**, objetivada en 127/421 casos (30,2%), desarrolló sibilancias recurrentes el 9% (11/122) de los hijos de padres con antecedente de asma y/o alergia frente al 14,7% de los que no padecían asma y/o alergia (44/299). No se encontraron diferencias significativas entre los grupos ($p=0,11$). (Figura 64).

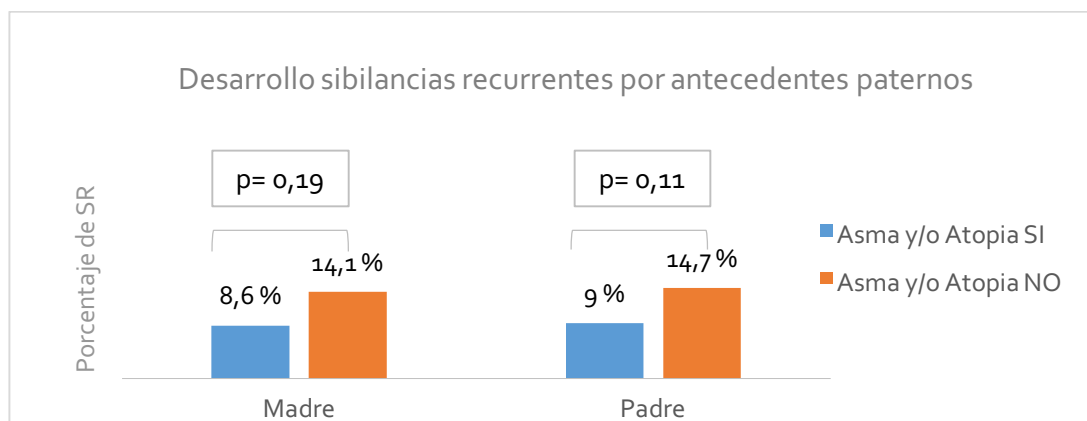


Figura 64: Desarrollo de sibilancias recurrentes por patología paterna.

Resultados

De los 421 niños incluidos en el estudio, 50 tenían hermanos con patología de base (11,8%), desarrollando SR 12 de los 48 que padecían asma y/o atopía (12/48) (25%) y 43 de los 373 que no tenían antecedentes de asma y/o atopía (11,5%). Existieron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, con OR: 2,55 (IC 95% 1,23-5,29 $p=0,009$) (Figura 65).

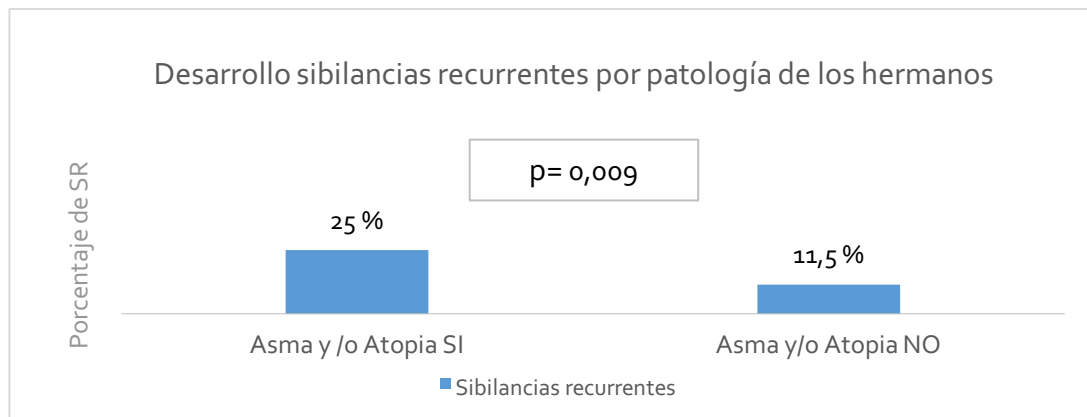


Figura 65: Desarrollo de sibilancias recurrentes según patología de los hermanos.

Fumadores en domicilio

El 10,3% de los niños que convivían con familiares fumadores desarrollaron SR (12/116) frente al 13,2% de los hijos de familiares no fumadores (29/219) sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($p=0,44$).

El 14% de los hijos de *madres fumadoras* presentó episodios recurrentes (6/43), respecto al 12% (35/292) de los hijos de madres no fumadoras, sin diferencias significativas entre ambos grupos ($p=0,71$).

Tampoco se encontraron diferencias entre los hijos de *padres fumadores* que desarrollaron SR 10/98 (10,2%), y los no fumadores 31/238 (12,2%) ($p=0,47$) (Figura 66)

Resultados

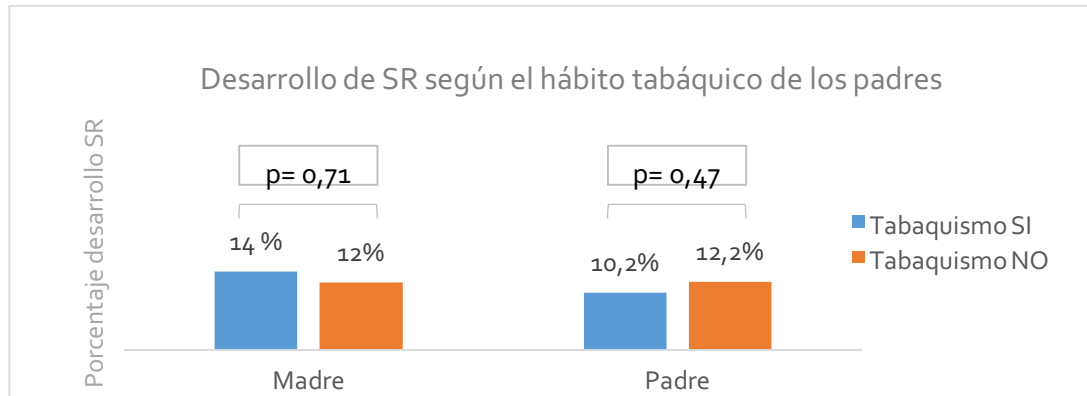


Figura 66: Desarrollo de sibilancias recurrentes en función del tabaquismo de los padres.

Asistencia a Guardería

Un 15,7% de los niños que asistieron a guardería desarrollaron sibilancias recurrentes (24/153), respecto al 12,8% (29/226) de los que no asistían a guardería, sin diferencias significativas entre ambos grupos ($p=0,45$).

Lactancia Materna

El 13,5% de los niños que fueron alimentados con leche materna, presentó episodios de sibilancias recurrentes (42/326), respecto al 15,4% (10/65) de los niños que tomaron fórmula artificial, sin diferencias significativas entre ambos grupos ($p=0,63$).

La alimentación con leche materna al menos 6 meses se asoció con una disminución de la prevalencia de SR; 10,2% (19/186) respecto a los que recibieron menos de 6 meses 18,3% (23/126) comportándose como factor protector con una OR 0,51 (IC 95% 0,26-0,98 $p=0,041$) en el análisis bivariado (Figura 67).

Resultados

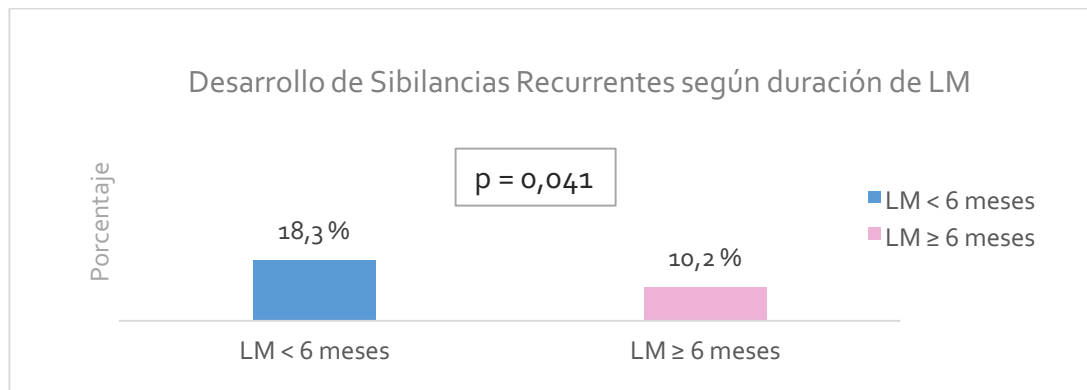


Figura 67: Desarrollo de sibilancias recurrentes según la duración de la lactancia materna.

Desarrollo de sibilancias de repetición tras la primera identificación viral positiva.

Se valoró la evolución clínica de los pacientes con una primera determinación viral positiva en función del estado clínico, juicio diagnóstico, estudio virológico y edad.

Desarrollo SR según la edad en la primera determinación viral positiva

Según datos referidos previamente el 50% de los niños incluidos en el estudio tuvieron su primer virus positivo entre el mes y los cinco meses de vida.

La mediana de edad fue la siguiente: infecciones asintomáticas 2 meses (IQR 1-4 meses), infecciones leves ambulatorias 4 meses (IQR 2-8 meses) e infecciones hospitalizadas 1 mes (IQR 0-3 meses) (figura 68).

Resultados

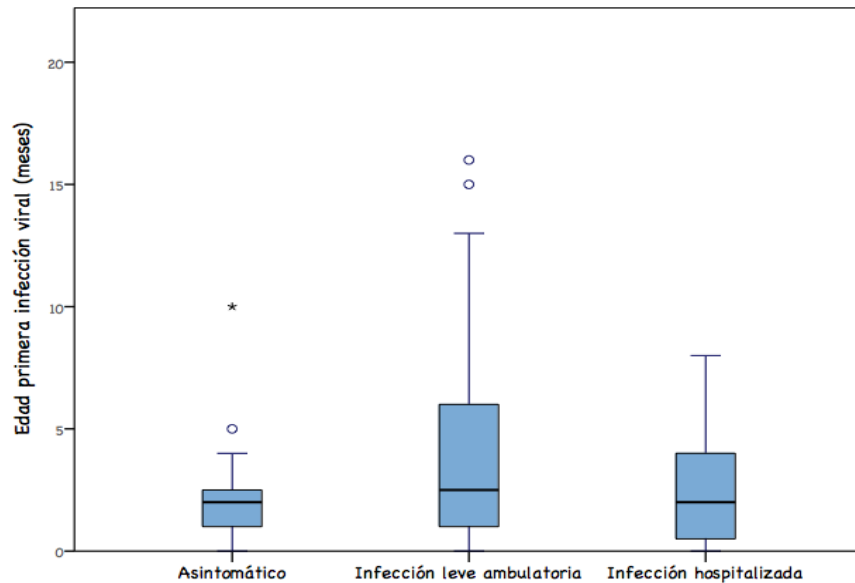


Figura 68: Distribución etaria de los pacientes, que padecen posteriormente SR, en su primera determinación viral positiva. Diagrama de cajas según la presentación clínica.

Desarrolló SR el 16,7% de los niños con su primera detección viral en los 3 primeros meses de vida (37/221), respecto al 9,2% de los mayores de 3 meses de edad (15/163), encontrando diferencias significativas entre ambos grupos con $p=0,036$ y una OR 1,98 (IC 95% 1,045- 3,74) (Figura 69).

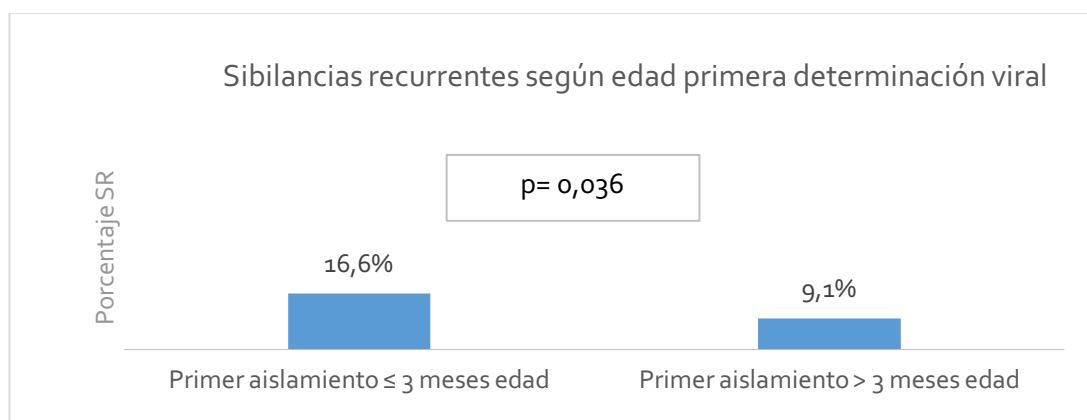


Figura 69: Desarrollo de SR según la edad en la que presentan primera determinación viral positiva.

De los 249 pacientes *asintomáticos* en su primera determinación viral positiva, 152 fueron menores de 3 meses de edad, de ellos el 12,5% desarrolló SR (19/152).

Resultados

De los 113 pacientes con *infección leve* en su primer aislamiento viral, 51 niños fueron menores de 3 meses, y de ellos el 23,5% desarrolló SR (12/51).

De los 22 pacientes que precisaron *hospitalización* en su primer aislamiento positivo, 18 fueron menores de 3 meses de edad, desarrollando SR el 33,3% (6/18) existiendo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($p=0,027$) (Figura 70).

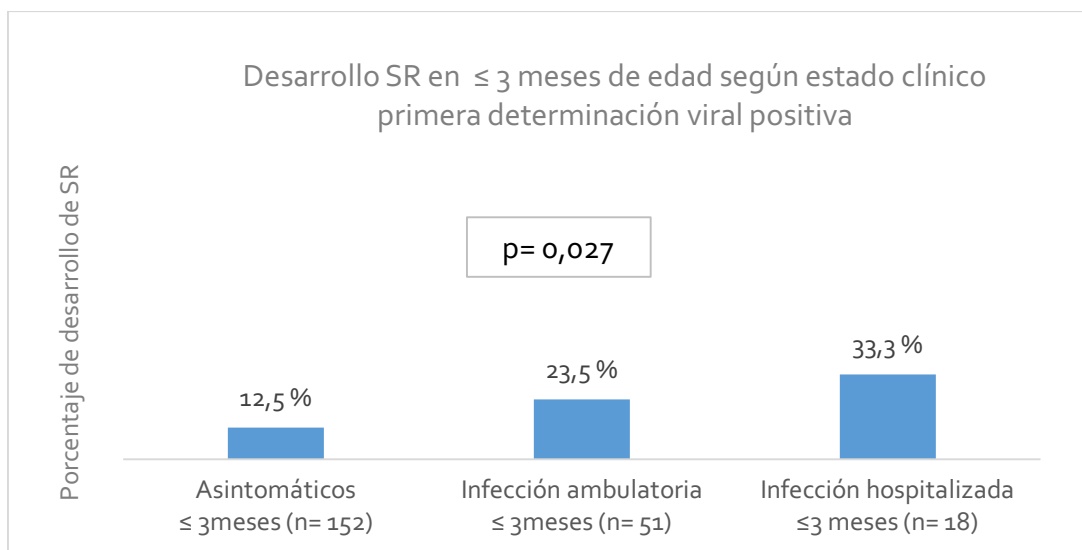


Figura 70: Desarrollo de SR según la situación clínica en la primera infección viral en niños hasta los 3 meses de edad.

Observamos diferencias significativas al comparar el grupo de infecciones sintomáticas (leve + grave) en niños menores de 3 meses de edad, respecto a los pacientes libres de síntomas con una $p=0,012$, OR: 2,4 (IC 95% 1,2-5)

De los mayores de 3 meses de edad en su primera determinación viral positiva, desarrollaron SR un 5,2% de los clínicamente asintomáticos (5/97), 12,9% de las infecciones ambulatorias (8/62) y 50% de las graves (2/4) con diferencias significativas entre los grupos ($p=0,004$). Se observaron diferencias significativas entre el desarrollo de SR en el grupo de infecciones leve y grave 15,2% (10/66) respecto a los asintomáticos 5,2% (5/97) con una $p=0,050$, OR: 3,2 (IC 95% 1,07-10,1)

Resultados

Desarrollo SR según el agente viral identificado en la primera determinación viral positiva

Los pacientes con infección por un único virus respiratorio desarrollaron sibilancias recurrentes en el 13,4% de los casos (47/351) (con un rango entre 3-16 episodios y media $4,96 \pm DS 2,3$).

El desarrollo de sibilancias recurrentes en infecciones con participación de más de un virus en la primera detección viral positiva se produjo en un 13,9% de los niños (5/36), (con un rango entre 3-19 episodios y media $8 \pm 6,44$). No observamos diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos ($p= 0,93$) (Figura 71).

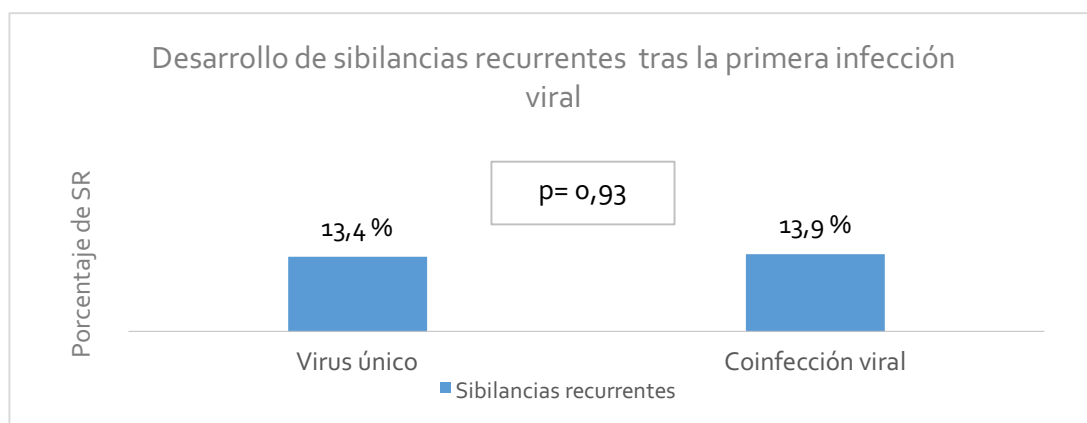


Figura 71: Desarrollo de SR tras la primera infección viral simple o múltiple.

Tras analizar el desarrollo de SR en función del virus detectado por primera vez, se encontró que el VRS fue el más frecuente en 25% de los casos (10/40), seguido de cerca por FLU en 22,2% (2/9); AdV en 19% (4/21), hMPV en 16,7% (2/12), PIV 14,8% de los casos (4/27) y HRV en 11,3% (30/266).

Ninguno de los niños con aislamiento positivo a BoV o CoV desarrolló sibilancias recurrentes. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($p=0,26$)(Figura 72).

Resultados

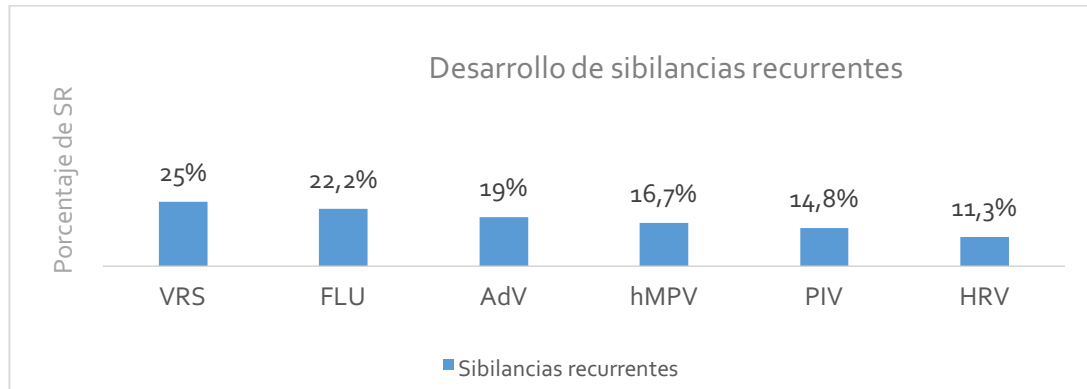


Figura 72: Desarrollo de SR según el agente viral responsable de la primera infección respiratoria.

Desarrollo de SR según la situación clínica en la primera detección viral positiva

De los 249 pacientes asintomáticos en su primer aislamiento viral positivo, desarrollaron SR 24 niños (9,6%) con un rango entre 3-7 episodios y media $4,46 \pm 1,06$.

Cursaron con infección ambulatoria 113 pacientes, desarrollando sibilancias de repetición 20 niños (17,7%) con un rango de 3-16 episodios y media $5,40 \pm 3,25$.

De los 22 pacientes que requirieron ingreso hospitalario, desarrollaron sibilancias de repetición 8 niños (36,4 %) con un rango de 3-19 episodios y media $7 \pm 5,12$.

Estas diferencias fueron estadísticamente significativas entre el grupo de infecciones grave y leve (20,7%) (28/135) respecto a las asintomáticas (9,6%)(24/249), $p=0,002$ (OR 2,4; IC 95% 1,3-4,4) (Figura 73).

Resultados

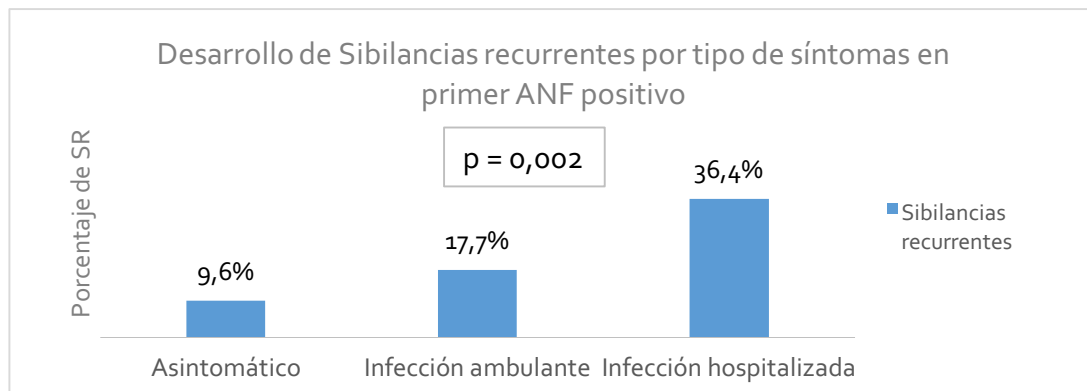


Figura 73: Desarrollo de sibilancias recurrentes según la sintomatología clínica de los pacientes en el primer aislamiento viral positivo.

El riesgo de desarrollar SR fue 2,4 veces más frecuente en los pacientes que padecieron la primera infección ambulatoria u hospitalizada respecto a los que cursaron de forma asintomática.

Desarrollo SR según el juicio diagnóstico en la primera determinación viral positiva

Presentó SR un 9,6% de los niños cuya primera detección fue asintomática (24/249), el 8,9% de los niños cuya primera detección viral fue IVRA (catarro de vías altas) (7/79), el 38,3% de los niños con BQL (18/47), un 33,3% de los diagnosticados de neumonía (1/3), un 66,7% de las infecciones con otros diagnósticos clínicos (2/3), ninguna de las laringitis agudas (0/3), encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes diagnósticos ($p < 0,001$) (Figura 74).

Resultados

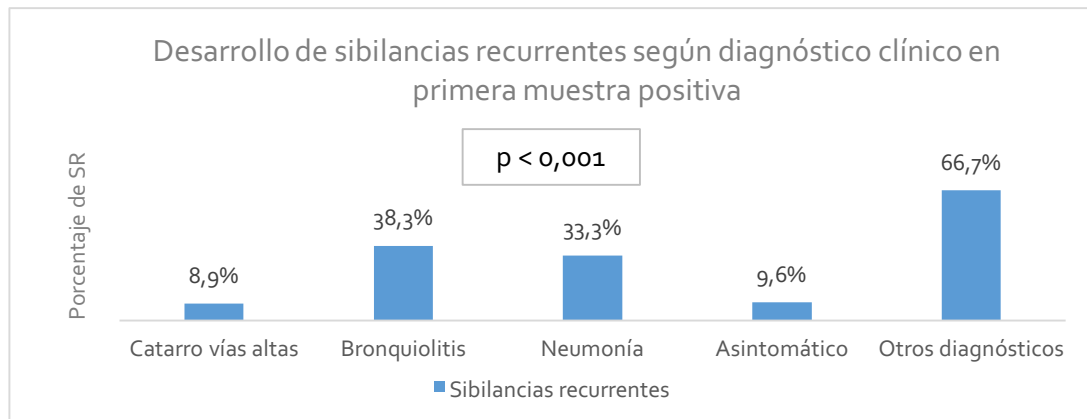


Figura 74: Desarrollo de sibilancias recurrentes según el diagnóstico final de la primera infección viral.

Hubo diferencias significativas entre el desarrollo de SR por parte de los niños diagnosticados de BQL en su primera infección viral 38,3% y el resto de diagnósticos clínicos 10,1% (34/337) ($p < 0,001$). Odds Ratio (OR) 5,5 (IC 95% 2,7-10,99).

Los niños que padecieron BQL en su primera detección viral positiva, tuvieron 5 veces más riesgo de desarrollar SR que los que presentaron cualquier otro diagnóstico o permanecieron clínicamente asintomáticos (Figura 75).

Siendo *excluidas las infecciones* que cursaron de forma *asintomática* en ese primer aislamiento positivo, el 11,4% (10/88) de los niños con diagnósticos diferentes a bronquiolitis aguda desarrollaron SR, observando del mismo modo diferencias significativas ($p=0,001$) respecto al 38,3% de los niños con BQL con una OR de 4,8 (IC 95% 2-11,7) (Figura 75).

Como vemos, padecer una BQL en el primer aislamiento viral positivo aumentó 4,8 veces el riesgo de desarrollar SR respecto a los que tuvieron cualquier otro diagnóstico clínico.

Resultados

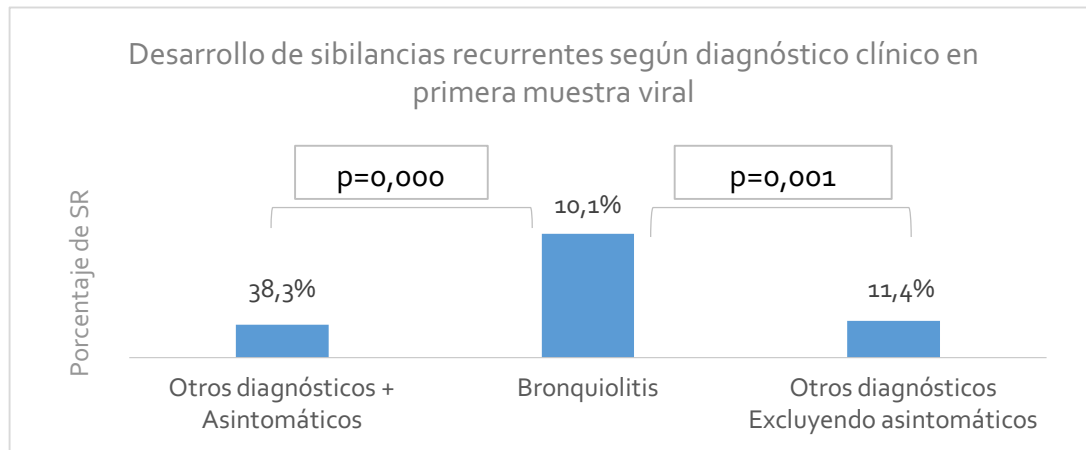


Figura 75: Comparativa del desarrollo de SR, según el diagnóstico final del primer aislamiento viral positivo, entre bronquiolitis y otros diagnósticos clínicos.

Valorando la situación clínica de las bronquiolitis en el primer aislamiento positivo, de 28 bronquiolitis ambulatorias, 10 desarrollaron sibilancias recurrentes (35,7%) respecto a las 8 de las 19 que requirieron ingreso hospitalario (42,1%) sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($p=0,65$).

Desarrollo de SR según los antecedentes de Prematuridad

Se analizó el riesgo de desarrollar sibilancias recurrentes entre los 8 pacientes prematuros incluidos en el estudio. Padecieron episodios recurrentes 3/8 niños con antecedente de prematuridad (37,5%), sin encontrar diferencias estadísticamente significativas con niños nacidos a término (12,6%) (52/413) ($p=0,07$) (Figura 76).

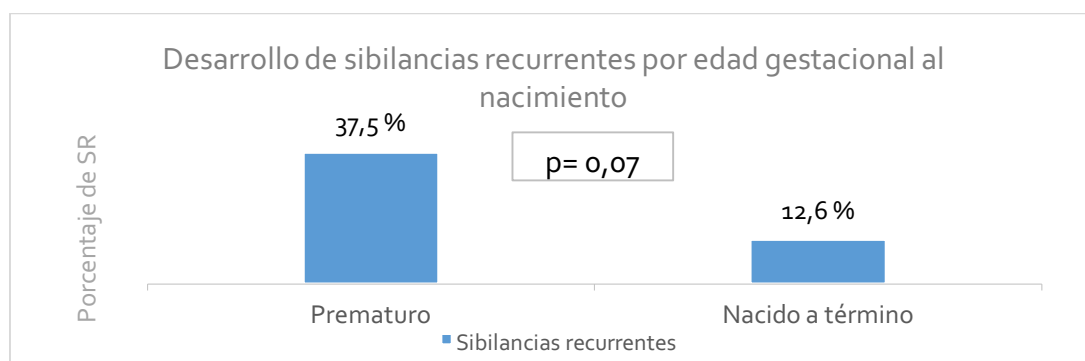


Figura 76: Desarrollo de SR según edad gestacional al nacimiento

Resultados

Las variables se relacionaron con el desarrollo de SR fueron la existencia de hermanos mayores, tener hermanos con antecedentes de asma y/o atopia, el padecimiento de la primera infección respiratoria en los primeros 3 meses de vida con sintomatología clínica leve o grave así como sufrir una BQL respecto al resto de diagnósticos clínicos en la primera infección respiratoria y la alimentación con leche materna ≥ 6 meses. (Tabla 12).

Factores de riesgo de desarrollo de SR. Análisis bivariado			
	Significación	OR cruda	IC 95%
Hermanos Si/no	p=0.004	2,8	1,4-5,8
Antecedente asma/atopia Hermanos Si/No	p=0.009	2,5	1,2-5,3
Sintomatología leve o grave vs asintomáticos	p=0.002	2,4	1,3-4,4
BQL primera infección respiratoria vs otros diagnósticos (incluyendo asintomáticos)	p \leq 0.001	5,5	2,7-10,9
BQL primera infección respiratoria vs otros diagnósticos	p=0.001	4,8	2-11,7
Edad ≤ 3 meses primera infección	p=0.036	1,9	1,045-3,7
Lactancia materna ≥ 6 meses duración	p= 0,041	0,51	0,26-0,98

Tabla 12: Variables asociadas con el desarrollo de SR tras análisis bivariado.

ANÁLISIS MULTIVARIABLE

Para evaluar la asociación independiente de cada una de las variables que en el análisis bivariado se asociaron con el desarrollo de SR, se realizó el análisis multivariable, incluyendo las variables que mostraron un valor de $p < 0,10$ en el análisis bivariado.

Presentaron diferencias estadísticamente significativas tras control de los factores de confusión y por tanto se asociaron de forma independiente con el desarrollo de SR las siguientes variables, padecer una infección respiratoria en los primeros 3 meses de vida OR 2,3 (IC95% 1,1-4,5) ($p=0,019$), sufrir una BQL frente a otros diagnósticos clínicos con una OR 6,8 (IC95% 3,3-14,2) ($p=0,000$) y existencia de antecedentes de asma/atopia en los hermanos con OR 2,6 (IC95% 1,1-5,9) ($p=0,020$). El resto de asociaciones no se mantuvo en el análisis multivariable aunque se observó tendencia a la significación estadística de la lactancia materna con duración ≥ 6 meses (Tabla 13).

Factores de riesgo de desarrollo de SR. Análisis multivariable			
	Significación	OR ajustada	IC 95%
Antecedente asma/atopia Hermanos	$p=0.020$	2,6	1,1-5,9
BQL primera infección vs otros diagnósticos (incluyendo asintomáticos)	$p=0.000$	6,8	3,3-14,2
Edad ≤ 3 meses primera infección	$p=0.019$	2,3	1,1-4,5
Lactancia materna ≥ 6 meses	$p=0,08$	0,53	0,2-1,1

Tabla 13: Factores de riesgo de desarrollo de SR en análisis multivariable.

Tratamiento de mantenimiento en pacientes con sibilancias recurrentes

El 69,8% de los niños con SR (37/53) recibió medicación antiastmática de mantenimiento; el 37,8 % de los niños budesonida inhalada (14/37), un 35,1% montelukast y budesonida en asociación 13/37 y en un 27,1% de los casos montelukast oral (10/37) (Figura 77).

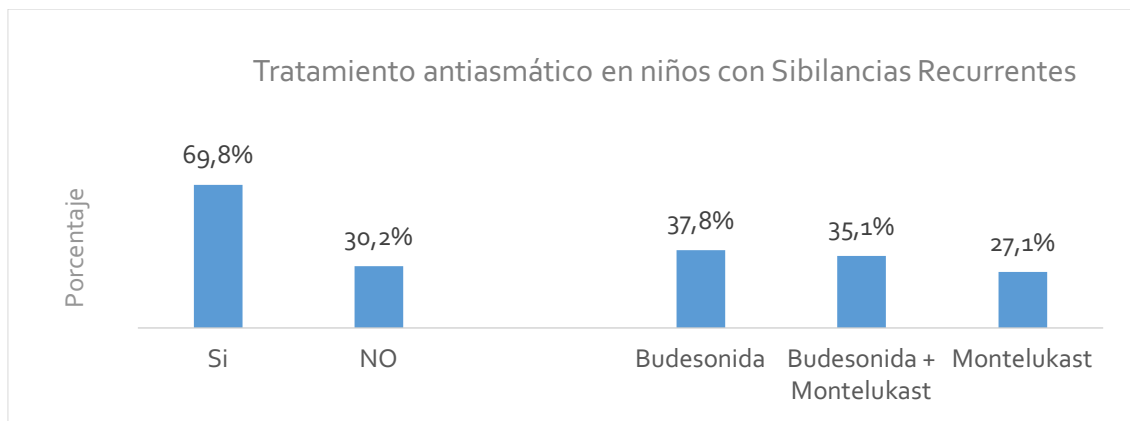


Figura 77: Medicación basal de los pacientes que desarrollaron sibilancias recurrentes.

Comenzaron con tratamiento de base con budesonida inhalada con una media de edad de $11,8 \pm 6,7$ meses, siendo retirada a los $17,5 \pm 6,9$ meses.

La edad media de inicio del montelukast fue de $11,4 \pm 6,6$ meses, con retirada del mismo a los $19,9 \pm 7,2$ meses.

Según situación clínica del primer aislamiento viral positivo:

- 1) De los 249 niños **asintomáticos** en su primera determinación viral positiva, 20 recibieron medicación antiastmática a lo largo del seguimiento (8%).
Desarrollaron SR 24 pacientes y recibieron tratamiento antiastmático el 79,2% de los mismos (19), con la siguiente distribución: 6 niños montelukast (25%), 9 niños budesonida (37,5%), y 4 niños asociaron ambas medicaciones (16,7%).

Resultados

- 2) De los 113 de los niños con *infección leve ambulatoria* en su primer aislamiento positivo 13 recibieron medicación antiasmática (el 11,5%).

Desarrollaron SR 20 niños (17,7%), recibiendo medicación antiasmática el 65% de los mismos (13/20): 4 niños montelukast (30,7%), 3 niños budesonida (23,1%) y 6 niños asociaron ambas medicaciones (46,2%).

- 3) De los 22 de los niños con *infección grave* en su primer aislamiento positivo el 27,3% de los niños (6) tuvo medicación antiasmática. Desarrolló SR el 33,3% (8/22) siendo tratados con fármacos antiasmáticos el 62,5% (5), 2 niños budesonida inhalada (40%)(2/5) y 3 niños asociaron montelukast y budesonida (60%)(3/5).

Palivizumab

De los 421 pacientes estudiados, 2 niños recibieron profilaxis frente a VRS con palivizumab (0,4%), desarrollando SR únicamente uno de ellos (1/2) (50%).

Se trataba de un varón gran prematuro con edad gestacional de 29 semanas, que padeció su primera infección viral a los 8 meses de edad, bronquiolitis grave VRS positiva que precisó ingreso hospitalario. Desarrolló posteriormente 4 episodios de sibilancias ambulatorias.

V. DISCUSIÓN

INFECCIONES RESPIRATORIAS

Las infecciones respiratorias suponen la principal causa de consulta en los servicios sanitarios, consumiendo una gran cantidad de recursos económicos. Ocurren a lo largo de toda la vida siendo más frecuentes en los primeros dos años de edad

En esta tesis doctoral se han estudiado en una cohorte de recién nacidos, las IR virales, con todo el espectro de gravedad, desde las infecciones asintomáticas hasta las hospitalizadas, así como la evolución a medio plazo de estos niños, en cuanto al desarrollo posterior de sibilancias recurrentes.

Se han analizado los posibles factores de riesgo, el papel que los virus respiratorios y la severidad de las infecciones puedan tener en la evolución de los niños.

INFECCIONES AMBULATORIAS

En la mayoría de los casos, las IR son cuadros leves que no precisan hospitalización.

En nuestra cohorte la incidencia de al menos una infección leve fue del 67,1% de los niños, con una media de $3,03 \pm 1,34$ episodios durante el periodo de estudio, similares a los promedios publicados en la literatura médica de áreas urbanas^{192,274}.

Kusel *et al.*¹⁹², reportaron en su serie australiana una media de 4,1 episodios (rango entre 0-11) durante el primer año de vida; Van der Zalm *et al.*²⁷⁴, refirieron una media anual de 5 episodios de infección respiratoria por niño también en el primer año de vida en su estudio holandés.

Nuestros resultados son discretamente inferiores, probablemente por el hecho de que los estudios referidos recogieron datos clínicos mediante cuestionarios diarios, rellenados por los padres facilitando así el cumplimiento de los mismos. Y sobre todo, porque en nuestro trabajo la rinorrea aislada no se consideró infección respiratoria significativa.

Probablemente, los criterios diagnósticos de infección respiratoria varían de unos estudios a otros y pueden ser la causa de las discretas diferencias encontradas.

En nuestro caso los familiares debían consultar en el centro de atención primaria en caso de que el niño presentara sintomatología respiratoria, y es muy probable que ante sintomatología leve como rinorrea, tos escasa en ausencia de fiebre, los padres no consideraran necesario el desplazamiento hasta el centro de salud, motivando que estas infecciones leves no fueran contabilizadas.

La edad media de los niños en el momento de padecer el primer episodio de infección leve fue $6,5 \pm 4,5$ meses, acorde a los datos publicados en otros estudios²⁷⁵ en los que refieren una edad media de 6,7 meses en el momento de la primera infección respiratoria.

En nuestra serie los síntomas clínicos predominantes en IR leves fueron tos y rinorrea, asociando fiebre en 37,8% de los casos, cifra ligeramente superior a la referida en el estudio de seguimiento de IR agudas de niños sanos ambulantes en los primeros dos años de vida de Sarna *et al.*²⁷⁵, cuya sintomatología predominante fue rinorrea y tos, pero con menor prevalencia de fiebre (19,4%).

En la serie americana de Hall *et al.*²⁷⁶, la tos también fue el síntoma clínico principal, destacando la alta tasa de pacientes febriles (75%). A pesar de que estos autores incluyeron infecciones ambulatorias y hospitalizadas, se limitaron a analizar las infecciones producidas por VRS. Este patógeno raramente es asintomático, produciendo cuadros más graves que otros virus respiratorios lo que podría justificar las diferencias.

El diagnóstico más frecuente de las IR de nuestra cohorte ambulatoria fue IVRA (56,1%), seguida de BQL y episodios de sibilancias. En otras publicaciones como en la serie americana de Miller *et al.*²⁷⁷, hasta el 83% de los episodios ambulatorios fueron diagnosticados de IVRA porcentaje muy superior al nuestro, posiblemente por la inclusión de la rinorrea en el diagnóstico de IVRA a diferencia de nuestro estudio, en el que fue excluida como síntoma aislado.

Respecto a la detección virológica, los resultados que encontramos están en la línea de los referidos en la bibliografía, con un porcentaje de virus positivos de 78,9%, y coinfecciones de 16,4%, siendo el virus más frecuente el HRV (40,5%), seguido por VRS (13,1%) y PIV (13%).

Nuestros datos se asemejan también a los publicados por Rhedin *et al.*²⁷⁸, que documentaron un 72,3% de identificaciones virales positivas con 20% de coinfecciones, predominando también HRV (47,9%) frente al resto de virus respiratorios (VRS 5,3%). En su estudio, excluyeron a los niños menores de 1 mes de vida, ampliando el rango de edad hasta los 5 años de edad. Las diferencias observadas posiblemente se deban a que en nuestra cohorte incluimos niños desde el nacimiento, lo que explicaría el mayor porcentaje de VRS identificados, patógeno que suele afectar a niños en primeros meses de vida, frente al HRV más frecuente en edades posteriores.

Kusel *et al.*¹⁹², realizaron el seguimiento de una cohorte australiana reclutada al nacimiento e identificaron HRV en el 48,5% y VRS en 10,9% de las IR ambulatorias en los primeros 12 meses de vida. Otros autores como Lee *et al.*²⁷⁹, obtuvieron un 78,5% de aspirados positivos en IR infecciones leves ambulatorias, incluyendo también niños en el primer año de vida, con predominio del HRV (54,3% de las muestras). En algunos estudios el porcentaje de aspirados positivos fue mayor como en la cohorte presentada por Van der Zalm *et al.*²⁷⁴, que identificaron virus en un 85% de los ANF siendo también HRV el patógeno más frecuente (73%), seguido por VRS en 11% en el primer año de vida.

Indudablemente como se puede observar el virus más prevalente en todos los grupos de edad es el HRV²⁸⁰. A los 2 años más del 90% de los niños ha tenido infección por este virus⁶⁵. Miller *et al.*²⁷⁷ reportaron HRV en 47% de los niños con IVRA, VRS en 15%, FLU en 9% y PIV y CoV en el 8%; predominando el VRS frente al HRV (54% vs 22%) cuando valoraron los diagnosticados de BQL ambulatoria.

INFECCIONES HOSPITALIZADAS

Aunque en los primeros años de vida muchos episodios de IR son leves hasta un 7-13% requieren ingreso hospitalario²⁸¹ con una importante morbilidad asociada.

Representan una carga sanitaria, social y familiar considerable²⁸².

En este estudio alrededor del 10% de los niños ingresó en al menos una ocasión por IR, acorde con las cifras referidas en la literatura.

Nuestro hospital es de segundo nivel asistencial, con una tasa de ingreso pediátrico en torno al 5%. Datos nacionales reportan ingresos entre el 4 %²⁸³ y el 5,5 %²⁸⁴.

A nivel mundial la prevalencia de ingresos varía según el nivel socioeconómico y los recursos socio-sanitarios de los países, desde el 1,7%²⁸⁵ en Suecia, 3% en Estados Unidos²⁷⁶ (7/100 recién nacidos), siendo llamativamente más elevada en Alaska (14/100 recién nacidos nativos con menor acceso a la sanidad ambulatoria), 6,8% en Singapur²⁸⁶, hasta el 8,1% en Vietnam²⁸⁷.

En general, se estima que la necesidad de ingreso por infección por VRS en menores de un año es del 1-2%²⁷⁶.

Un 85,5% de las IR graves de nuestra muestra se produjo en el primer año de vida. La mediana al ingreso fue 4 meses (IQR 1-8) muy similar a la presentada por Hervás *et al.*²⁸⁴, en el estudio español de BQL por VRS, con una media de edad al ingreso de 3,9 meses.

En la literatura las edades al ingreso oscilan entre 2,9 ± 2,2 meses en Italia²⁸⁸ y 4,2 meses (IQR 1,6-8,1) para IVRA ó 4,1 meses (1,9-7,5) para IVRI en Estados Unidos²⁸⁹.

El diagnóstico clínico predominante fue BQL (48,7%) seguido de episodios de sibilancias e IVRS, al igual que en numerosas publicaciones. Martínez-Roig *et al.*²⁹⁰, en nuestro país también observaron mayor prevalencia de BQL (27,4%) frente a neumonías (23,9%) e

IVRA (20,8%). En la serie americana presentada por Yorika *et al.*²⁸⁹, las BQL supusieron el 42,5 % de las IR respecto a 13% de neumonías e IVRA (6,4%).

Contrasta la escasa prevalencia de neumonías observada en nuestro grupo (2,6%), posiblemente porque infiltrados radiológicos objetivados en contexto de cuadros sibilantes, no hayan sido codificados con el diagnóstico clínico de condensación neumónica, al considerar este hallazgo frecuente en cuadros virales no complicados.

La AAP³⁰ refiere que alrededor de un 25% de los niños con BQL presentan atelectasias o infiltrados en la radiografía de tórax, siendo la neumonía bacteriana inusual. Estos datos son acordes a los observados en nuestro estudio en el que las BQL graves cursaron con alteración radiológica en el 26,5% de las ocasiones.

Valorando datos de gravedad de las IR hospitalizadas, la mediana de duración del ingreso en nuestra cohorte fue similar a las encontradas en publicaciones del ámbito nacional. García-García *et al.*⁴², pertenecientes a nuestro grupo de trabajo, documentaron una estancia hospitalaria de $4,9 \pm 2,6$ días, en niños con IR menores de 2 años. Hervás *et al.*²⁸⁴, en su estudio retrospectivo nacional de BQL graves, presentaron una duración de la estancia de 5 días (IQR 4-5) para BQL VRS negativas, siendo de 6 días en las VRS positivas (IQR 6-7).

A nivel internacional Guerrier *et al.*²⁹¹, en su trabajo multicéntrico incluyendo 1.000 niños menores de 5 años de edad ingresados por patología respiratoria, presentaron una estancia media de 4 días (IQR 3-5 días) similar a la nuestra.

García *et al.*²⁹², estudiaron en Estados Unidos 4.800 menores de 2 años con IR por VRS, notificando una estancia de 3 días (IQR 2-5) acorde a la referida por Yorika *et al.*²⁸⁹ de 3 días (IQR 2-4) y ligeramente superior en menores de un mes con 4,6 días (IQR 2-5) y a su vez mayor que la encontrada en los neonatos ingresados de nuestra cohorte de 3 días (IQR 1-4,5).

Contrastan estos datos con los presentados por De Paullis *et al.*²⁹³, en Sao Paulo, que limitaron su estudio al VRS como agente etiológico en bebés menores de 2 años, observando una estancia de 8 días (IQR 6-10 días). La mayor gravedad de las infecciones por este patógeno^{85,294} puede explicar las diferencias con nuestra cohorte.

El 67,1% de los episodios graves en nuestro estudio presentó hipoxemia que se prolongó durante 3 días (IQR 1-5 días). Hall *et al.*²⁷⁶, comunicaron datos similares con una duración media de 2 días (rango 1-26 días), pero contrastan llamativamente con los publicados por Guerrier *et al.*²⁹¹, en Camboya, en cuyo estudio detectaron hipoxemia en 19% de los niños hospitalizados. Aunque estos autores no expusieran la duración de la oxigenoterapia, como hemos visto previamente la estancia hospitalaria de sus pacientes fue similar a la nuestra.

El 12,2% de las infecciones graves de nuestra serie requirió vigilancia intensiva y concretamente el 22,2% de las producidas por VRS, datos acordes con los publicados en literatura en los que aproximadamente el 5-23%^{295,296} de los niños con infección por VRS precisaron ingreso en UCIP. Contrastan nuestros datos con la prevalencia de ingreso en UCIP en España como la documentada por Hervás D *et al.*²⁸⁴, del 10,4% en BQL VRS(+) y 4,3% en BQL VRS (-). Ellos encontraron un riesgo 2,6 veces mayor de ingreso en UCIP cuando el patógeno causal fue VRS ($p < 0,0001$), mientras que nosotros no observamos diferencias significativas. Probablemente el escaso tamaño muestral justifique las diferencias en todos estos aspectos.

En los países desarrollados existe una excesiva utilización de antibióticos en infecciones respiratorias comunes^{297,298} (IVRA) tanto a nivel ambulatorio como hospitalario.

En nuestra serie en el 25% de los episodios graves se pautó tratamiento antibiótico, a pesar de las recomendaciones de la guía de práctica clínica del Sistema Nacional de Salud Español²⁹ de no utilizar de forma rutinaria antibioterapia en BQL.

Estos resultados son inferiores a los presentados por De Luca *et al.*²⁹⁹, en su estudio italiano multicéntrico que reclutó 899 pacientes menores de 18 años de edad, en el que 47% de los niños hospitalizados recibieron antibioterapia. Posiblemente el perfil de hospitales participantes siendo terciarios 6 de los 7 participantes implique mayor

complejidad clínica y junto con el mayor intervalo de edad incluido, explicaría la mayor tasa de prescripción antibiótica. En su serie el 34% de los tratamientos pautados lo fueron por IR, inferior al 82% encontrado en nuestra cohorte.

A nivel nacional Hervás *et al.*²⁸⁴, describieron un porcentaje de tratamiento antibiótico del 40%, superior a nuestra muestra.

En cualquier caso la tasa de bacteriemia es considerada baja en general en los niños con bronquiolitis (0,6-1,1% de los casos), estableciéndose en torno al 10,6% de los menores de 2 años con infección VRS positiva³⁰⁰.

Respecto a las determinaciones virales en nuestra serie, el estudio virológico fue positivo para al menos un virus en un 78,3% de los casos, superior al encontrado previamente por nuestro equipo³⁰¹ en menores de 2 años hospitalizados por IR, con un 71,7% de muestras nasofaríngeas positivas.

El VRS, fue el patógeno más prevalente (39,1%) de los casos graves de nuestra cohorte, seguido por HRV (37,5%), indicando su importancia en las infecciones respiratorias hospitalizadas al igual que en otros estudios^{291,294,302}.

Bosis *et al.*²⁸⁸, en Milán, identificaron algún patógeno en 71,8%, y 17,6% coinfecciones en 85 niños ingresados en el primer año de vida y Homaira *et al.*³⁰³, en Bangladesh, en un 55% de los casos (aunque estos autores solo investigaron 7 virus respiratorios, por lo que quizás ampliando el número de agentes estudiados el porcentaje podría haber sido mayor). En nuestro caso analizamos PCR para 16 agentes virales.

Tran *et al.*³⁰⁴, publicaron en 2016 el seguimiento durante 14 meses de una cohorte de niños menores de 16 años hospitalizados en Vietnam (86% de los cuales fueron menores de 2 años), detectando virus respiratorios en 64,6% de los casos y coinfecciones en 12%. En el estudio multicéntrico estadounidense presentado por Mansbach *et al.*²⁰, identificaron virus respiratorios en el 30% de las BQL hospitalizadas en menores de 2 años de edad. (VRS en 72% de los casos y HRV 26%). En Suecia, Falkenstein-Hagander *et al.*³⁰⁵, detectaron algún virus en el 92,6% de los pacientes

menores de 1 año ingresados por IVRI, con una edad media al ingreso similar a la de nuestros pacientes, mediana 2 (IQR 1-4).

Da Silva *et al.*³⁰², en Porto Alegre Brasil, identificaron VRS en un 54% de los niños menores de 3 años ingresados por IVRI seguido de hMPV (32%) y HRV (21%). En su trabajo, solo recogieron el periodo de abril-noviembre de máxima prevalencia de infecciones respiratorias, pero dejaron parte del año sin analizar y por tanto podría variar el porcentaje del resto de virus. Aun así el VRS fue el predominantemente encontrado.

Midulla *et al.*²⁹⁴, también identificaron VRS como agente más frecuente en BQL hospitalizadas en 41,2% de los niños menores de 12 meses, seguido de BoV 12,2% y HRV en 8,8% de los casos. En la serie vietnamita de Tran *et al.*³⁰⁴, predominó HRV, 30%, frente a VRS, 23,8%, y BoV, 2,7%, en infecciones respiratorias agudas hospitalizadas (en este estudio incluyeron pacientes menores de 15 años ingresados y a pesar de que el 86% fueron menores de 2 años la mediana de edad de los niños fue de 9 meses (IQR 4-18), frente a los 4,6 meses (IQR 1,6-8) de nuestra serie, justificando la mayor prevalencia de HRV frente a VRS.

Según datos de una revisión sistemática³⁰⁶, la tasa de detección viral media es 68,2% (oscilando entre 30,9%-96,1%). Probablemente la heterogeneidad de los estudios en cuanto a metodología, edad de los pacientes, nivel socioeconómico y sensibilidad de las técnicas moleculares diagnósticas de los países donde se realizaron los estudios justifique el amplio rango observado.

De cualquier modo, la similitud en las tasas de ingreso por patología respiratoria y los resultados virológicos, indican la importancia a nivel mundial de las infecciones respiratorias virales como causa de ingreso en los primeros años de la vida.

Respecto a las coinfecciones virales, en la cohorte presentada en esta tesis existió coinfección viral en 22,7% de los ingresos, ligeramente inferior a la serie francesa Frobert *et al.*³⁰⁷, del 35%, limitada a pacientes menores de 2 años ingresados en la

unidad de cuidados intensivos. En un estudio anterior llevado a cabo por nuestro grupo¹⁸⁵, la prevalencia de coinfecciones en lactantes menores de dos años de edad ingresados por infección respiratoria fue 17%. Dos años más tarde Calvo *et al.*²⁰⁰, observaron un aumento de las codeterminaciones virales, 28,7% en las BQL hospitalizadas. Cebey-López *et al.*³⁰⁸, en un hospital de segundo nivel español y dentro del estudio multicéntrico GENDRES comparando dos cohortes, una nacional y otra en Reino Unido, detectaron coinfección viral en un 45.1% y 29,9% respectivamente (cohortes española e inglesa).

La edad de los pacientes parece influir en la existencia de codeterminaciones virales como documentaron Calvo *et al.*³⁰⁹, con infecciones simples a menor edad media (9,5±12,7 meses) que las coinfecciones virales (12,6 ± 18,6 meses). Cebey-López *et al.*¹⁸⁴, también observaron mayor porcentaje de coinfecciones virales en el grupo de pacientes españoles de 24-48 meses de edad (75%) frente a los < 12 meses de edad (41,7%) del estudio GENDRES.

La importancia clínica de la detección simultánea de más de un virus continúa siendo motivo de controversia. Goka *et al.*³⁰⁶ revisaron de forma sistemática 19 estudios, concluyendo que la relación entre coinfecciones virales y gravedad de la infección respiratoria no estaba clara. Probablemente por los distintos agentes etiológicos, poblaciones y métodos diagnósticos empleados.

Calvo *et al.*¹⁸⁵, estudiaron 749 lactantes menores de 24 meses hospitalizados por IR, objetivando mayor duración del ingreso (OR ajustada 1,1) y fiebre más elevada (OR ajustada 2,9) en coinfecciones virales frente a infecciones simples por VRS.

En el estudio GENDRES comentado anteriormente, en la cohorte española la infección por HRV se asoció a mayor score de gravedad Wood-Downes (p=0.012) y cuando el agente etiológico fue VRS existió mayor duración de la estancia hospitalaria (p=0.006). No encontraron diferencias significativas en la comparación de infecciones simples con codetecciones virales.

Martínez-Roig *et al.*²⁹⁰, notificaron hasta un 61,8% de coinfecciones virales en 385 niños, concluyendo que existía una relación inversamente proporcional entre el número

de virus en el aspirado nasofaríngeo y la duración de la estancia hospitalaria, así como también con la necesidad de oxigenoterapia ($p < 0,001$).

La revisión sistemática, realizada por Asner *et al.*³¹⁰, incluyó 21 estudios internacionales, sin encontrar mayor severidad de infecciones múltiples frente a infecciones simples.

Tampoco observaron diferencias significativas Lim *et al.*¹⁸⁹, cuya revisión sistemática y metaanálisis tuvo como objetivo valorar infecciones y coinfecciones virales en IVRI de niños menores de 5 años que careciesen de comorbilidades asociadas; argumentaron que estas podrían haber influido en los resultados de estudios y revisiones precedentes.

En resumen, la metodología tan diferente entre estudios dificulta enormemente obtener conclusiones al respecto.

Nosotros no observamos diferencias con significación estadística entre infecciones simples y codetecciones virales, ni tampoco entre los principales agentes etiológicos virales (VRS y HRV), en cuanto a los parámetros relacionados con la severidad del cuadro, como la duración total del ingreso, duración de la hipoxia, máxima temperatura y duración de la fiebre. El reducido número de infecciones hospitalizadas en nuestra muestra probablemente justifique nuestros resultados.

Al igual que en la series de Martínez-Roig *et al.*²⁹⁰ y en la de Cebey-López *et al.*³⁰⁸, tampoco detectamos diferencias entre coinfecciones y necesidad de ingreso en UCIP, dato que sí fue significativo en las series referidas cuando analizaron la sobreinfección bacteriana.

En esta tesis no hemos valorado sobreinfección bacteriana aunque sería interesante en futuros estudios.

SIBILANCIAS RECURRENTES

Los episodios de sibilancias constituyen un motivo muy frecuente de consulta en Pediatría, tanto a nivel ambulatorio como hospitalario, habiéndose documentado que hasta un 25-47% de los niños padecen un episodio en los primeros 12 meses de vida^{311,312} y un 20% sufrirán SR (≥ 3 episodios)²⁴².

En nuestra muestra el 25,9% de los niños padeció *al menos un episodio sibilante*, porcentaje similar a datos españoles, donde la prevalencia documentada oscila entre el 25-39%^{258,313-315}.

A nivel mundial Visser *et al.*³¹⁶ en Holanda, refirieron algún episodio de sibilancias en los primeros 13 meses vida en un 28,3% de los casos. En Singapur se detectaron un 25,3%²⁸⁶ (en menores 24 meses), Costa-Bessa *et al.*³¹⁷ en Brasil en un 37,5% (en niños entre 12-15 meses) y un 11% de los niños en el primer año de vida en un estudio llevado a cabo en Etiopía³¹⁸.

De forma general se estima que alrededor de 1/3 de los niños que padecen un episodio de sibilancias desarrollarán SR²⁸⁰.

La **prevalencia de SR** encontrada en nuestra cohorte fue del 13%, en la línea también de datos nacionales a pesar del tiempo de seguimiento de los niños en nuestro estudio por un período de 24 meses. En España la prevalencia de SR en los primeros 12 meses de vida oscila entre 14,3% en Cantabria³¹³, 13,8% en La Coruña, 12,3% en Pamplona, 12% Valencia, 11,9% Salamanca o cifras superiores en Bilbao 18,6% o Cartagena 16,2%²⁴².

Los datos internacionales varían desde el 21,4% en Latinoamérica²⁵⁸, 15 % en Europa, y en el estudio ALSPAC (cohorte Reino Unido) se sitúa en el 16 %³¹⁹, más cercana a nuestros resultados.

Sorprende la prevalencia publicada en el norte de Thailandia por Teeratakulpisarn *et al.*³²⁰ donde un 65% de niños desarrollaron SR en el año siguiente a padecer BQL grave. Su definición de SR no quedaba muy clara, sin referir exactamente el número de

episodios considerados y únicamente la necesidad de tratamiento broncodilatador para aliviar los síntomas. En cualquier caso a los 5 años el 16% de los niños padecieron SR.

Aunque la definición de SR incluye 3 episodios o más/año durante los primeros 3 años de vida²⁵², en algunas publicaciones los autores consideran 2 crisis de sibilancias²³⁹ para hablar de SR (Nenna *et al.*, refirieron esta definición así como en la reciente publicación israelí de Rinawi *et al.*³²¹, en la que consideraron SR con dos o más episodios de sibilancias entre los 6-36 meses de edad).

Otros autores limitan el tiempo de aparición a los 12 primeros meses de vida³²² Mallol J., define tres o más episodios de tos o sibilancias en general, sin añadir condición temporal³²³.

Las sibilancias pueden ser un signo precoz de asma, aunque no necesariamente todos los niños que padezcan episodios sibilantes se convertirán posteriormente en asmáticos, aunque para algunos la existencia de sibilancias a temprana edad pueda marcar el inicio de asma³²⁴.

Tal y como se ha comentado en la introducción, el asma se entiende actualmente como un síndrome que presenta numerosos fenotipos que reflejan etiología y patogenia distinta, de tal manera que la identificación de los mismos podría proporcionar un manejo más racional de esta enfermedad.

Los criterios para diagnosticar asma en el niño pequeño difieren según las guías clínicas. El III consenso internacional de Asma Pediátrico²⁵² define asma cuando el paciente padece SR (tres o más episodios de sibilancias) y/o tos persistente en una situación en la que el asma sea posible y se hayan descartado otras enfermedades menos prevalentes. Esta definición se mantuvo en el consenso PRACTALL³²⁵ (2008), mientras que la ERS Task Force²⁴¹ no aconseja emplear este término, sino el de sibilancias hasta los 6 años de edad. Las clasifica según la duración (transitorias, persistentes, comienzo tardío) o el patrón temporal (episódicas desencadenadas por 1 virus o por múltiples desencadenantes).

Los episodios de sibilancias relacionados con infecciones virales son muy prevalentes en los 3 primeros años de vida (uno de cada 3 niños ha padecido un episodio de sibilancias antes de su tercer cumpleaños y el 50 % antes de los 6 años) y suelen disminuir en edades preescolares²⁴¹. Nosotros hemos valorado los 2 primeros años de la vida del niño, siendo la prevalencia de al menos un episodio de sibilancias del 25,9%;

ligeramente inferior a lo referido en la literatura, posiblemente por el tamaño muestral modesto incluido en esta tesis.

Martínez *et al.*³²⁶, encontraron que el 60% de los niños con sibilancias en los primeros 3 años de vida tenían resolución de los síntomas en la edad escolar (al cumplir los 6 años).

Los estudios longitudinales, Tucson y ALSPAC (Longitudinal Study of Parents and Children), han ayudado a aclarar parcialmente la evolución de las sibilancias en los lactantes y edad preescolar aunque la utilidad en el diagnóstico, manejo o pronóstico de cada niño es limitado ya que asignar un fenotipo concreto requiere conocer la evolución temporal.

Intentando orientar la posibilidad de evolución a sibilancias persistentes/asma descritas por el grupo Tucson, Castro-Rodríguez *et al.*²⁴⁹, seleccionaron lactantes que padecieron ≥ 3 episodios por año durante los primeros 3 años de vida y les aplicaron el IPA, que es un score clínico basado en una puntuación obtenida tras reunir criterios clínicos y analíticos y que fue propuesto y validado por estos autores. Su objetivo fue diferenciar los cuadros transitorios de otros más persistentes que pudieran estar relacionados con el fenotipo asmático. Demostraron que los lactantes con IPA positivo tuvieron 7 veces más riesgo de ser asmáticos en la edad escolar (6-11 años) que los que tenían IPA negativo. Concluyeron que con este método se podría identificar de modo precoz los lactantes con SR que tuvieran mayor riesgo de deterioro de la función pulmonar, persistencia y progresión de la enfermedad. En este grupo de niños de especial riesgo, las intervenciones terapéuticas y el seguimiento adecuados podrían disminuir la morbilidad respiratoria.

En cualquier caso el valor predictivo positivo del IPA es modesto, careciendo de una precisión suficiente para realizar un pronóstico fiable³²⁷. Requiere además la realización de estudio analítico, que no estuvo contemplado en nuestro estudio.

Se asume que la prevalencia de las sibilancias episódicas virales disminuye con el tiempo si bien Kappelle *et al.*³²⁸, documentaron en Países Bajos, que episodios con la suficiente gravedad como para requerir ingreso, asociaron mayor riesgo de continuar presentando sibilancias persistentes.

Por ello la clasificación establecida por ERS Task Force, episódicas virales y múltiples agentes, no es tan determinante a la hora de distinguir los preescolares que desarrollarán asma en edad escolar de los que no.

Según datos del estudio Tucson el 51% de los niños no presentó nunca sibilancias³²⁶, mientras que en el Estudio ALSPAC Children,³¹⁹ documentaron que un 45,4% de los 6.255 niños seguidos durante 7 años, no presentó nunca sibilancias.

Estos datos difirieron con nuestros resultados en los que 74,1% de los niños estudiados no padeció ningún episodio de sibilancias probablemente por la duración del seguimiento en nuestro caso (24 meses), siendo mayor en las cohortes referidas.

FACTORES DE RIESGO SIBILANCIAS RECURRENTES

Tras realizar el análisis de los datos recogidos durante el estudio, hemos encontrado que padecer una infección respiratoria en los primeros tres meses de vida, especialmente si esa primera infección es una bronquiolitis y tener hermanos con patología asmática/atópica son factores de riesgo independientes en el desarrollo de SR. La duración de la lactancia materna al menos 6 meses presenta tendencia a la significación estadística, pudiendo comportarse como factor protector en el desarrollo de SR.

Por el contrario, no hemos observado que la clasificación de la IR como asintomática, leve o grave, el agente etiológico de forma individual o en coinfección, o condiciones sociodemográficas se hayan asociado de forma significativa con el padecimiento de SR.

Describiremos a continuación los factores de riesgo analizados.

Hasta la fecha se ha descrito un predominio del **género** masculino respecto al femenino en el desarrollo de sibilancias³²⁹, debido entre otros motivos a la alta resistencia de la vía aérea que presentan.

Estudios sobre fisiología pulmonar pusieron de manifiesto hace décadas, la mayor función pulmonar estandarizada (VmaxFRC) de las mujeres frente a los varones³³⁰, con una capacidad residual funcional 20% mayor en los primeros 9 meses de vida³³¹, una vía aérea más larga y mayor longitud pulmonar en el sexo femenino. Esto podría explicar la mayor prevalencia y gravedad de las infecciones en varones en los primeros años de la vida, desapareciendo esta diferencia en la adolescencia como demostraron estudios de la cohorte Tucson³³².

Aunque en los pacientes incluidos en esta tesis hubo un discreto aumento del desarrollo de SR en el sexo masculino (14,7% varones vs 11,1% mujeres), las diferencias no fueron estadísticamente significativas contrastando con lo observado por Puig *et al.*³³³, con un incremento del riesgo de desarrollar de sibilancias precoces en los dos primeros años de vida en los varones (OR 3,43) p=0,012.

En relación con las **características sociodemográficas** de los pacientes en nuestro estudio no encontramos asociación de forma independiente entre tener hermanos y el desarrollo de SR, que sí se observó en el análisis bivariado. En nuestros pacientes ni el número de convivientes en el domicilio, ni el país de origen de los padres o el nivel de estudios de los mismos se asociaron con el desarrollo de SR.

García-Marcos *et al.*²⁵⁸, tras evaluar los países participantes en el estudio EISL, encontraron mayor incidencia de sibilancias en hijos de padres con menor nivel educativo en países de América Latina, pero no se confirmó esta asociación en los

países europeos. Probablemente diferencias socioeconómicas e higiénico-sanitarias³³⁴ entre los países sean factores asociados con la mayor prevalencia observada.

En la cohorte presentada por Caudri *et al.*³³⁵, en Países Bajos dentro del estudio PIAMA (Prevalence and incidence of asthma and mite allergy) el nivel educativo bajo o medio de los padres fue un factor de riesgo independiente para desarrollar asma en la edad escolar (OR 1,5 IC 95% 1,1-2,2), al igual que en nuestra serie tener hermanos se

asoció a mayor riesgo de SR en el análisis bivariado (OR 1,7 p=0,025) pero tampoco se confirmó en el análisis multivariable.

En cuanto a la asociación entre el desarrollo de SR y la ***predisposición familiar de asma/atopia***, en nuestra serie no hubo diferencias significativas cuando evaluamos antecedentes paternos o maternos. Sin embargo, al igual que en otros estudios³³⁶, tener hermanos con patología asmática/atópica aumentó significativamente el riesgo de desarrollar SR (ORa: 2,6 IC 95% 1,1-5,9 p= 0,020).

Los datos existentes en la bibliografía en este sentido, arrojan resultados dispares. Martínez *et al.*³²⁶, tras seguimiento de los niños incluidos en su extensa cohorte de Tucson, informaron que el asma materna se asoció de forma significativa con sibilancias recurrentes en la edad escolar (OR 4,1). Basándose también en datos de la misma cohorte, Castro *et al.*²⁴⁹, publicaron el índice predictor de asma en lactantes sibilantes en los primeros 3 años de vida, siendo la historia familiar de asma (diagnosticada por un médico), uno de los criterios principales a la hora de predecir asma en edad escolar.

El asma materno fue factor de riesgo independiente para padecer BQL en el primer año de vida en el estudio presentado por Carroll *et al.*³³⁷, donde los hijos de madres asmáticas tuvieron 1,2 mayor riesgo de padecer BQL leve, 1,7 mayor riesgo de BQL grave y 1,5 mayor riesgo de estancia hospitalaria prolongada con duración ≥ 3 días que los hijos de madres no asmáticas. Años más tarde³³⁸ encontraron asociación entre el antecedente materno de asma y el agente causal de las infecciones respiratorias (2,4 mayor riesgo de IR por HRV frente a VRS) y concretamente con la gravedad de las mismas (4,1 mayor riesgo de padecer IVRI por HRV respecto a VRS y 3,1 mayor riesgo

de infecciones graves por Rinovirus) cuando compararon con hijos de madres no atópicas en el modelo multivariable. Concluyeron que posiblemente las BQL asociadas a HRV podrían ser un marcador de predisposición asmática-atópica.

Contrastan estos resultados con los publicados por Van der Mark *et al.*³³⁹, tras seguimiento de una cohorte ambulatoria, en la que no encontraron asociación entre

antecedentes familiares de asma/atopia y el desarrollo de SR ($p=0,06$), del mismo modo que Mallol *et al.*²³⁸, que únicamente observaron antecedentes familiares de asma en un 20% de los niños que padecieron SR durante el primer año de vida.

Al igual que en nuestro trabajo Aranda *et al.*³³⁶, también detectaron asociación entre el desarrollo de SR y tener hermanos asmáticos (OR ajustada de 3,02 $p<0,001$), así como el antecedente materno de asma (OR ajustada 2,2 $p=0,001$). El mayor número de niños incluidos en su serie ($n=1135$) que forma parte del estudio internacional EISL, podría justificar las diferencias con nuestros resultados dado el tamaño reducido de nuestra muestra.

Es conocida la asociación entre la ***exposición secundaria al humo del tabaco*** durante la etapa prenatal y en la postnatal en el ámbito familiar, con el riesgo de sibilancias y morbilidad respiratoria³⁴⁰.

El humo del tabaco aumenta el estrés oxidativo, estimulando la inflamación a nivel de vía aérea superior e inferior. Durante la gestación, el tabaco, influye negativamente sobre el pulmón fetal en desarrollo, pudiendo relacionarse con la existencia de sibilancias en los primeros años de vida^{341,342}.

El 34,6% de los niños de nuestro estudio estuvieron expuestos a tabaco en domicilio, discretamente inferior al 40% observado a nivel mundial³⁴³ en niños de 0-14 años.

No detectamos diferencias significativas en el desarrollo de SR en niños fumadores pasivos en el domicilio, cuando comparamos con los no expuestos al humo del tabaco.

Rinawi *et al.*³²¹, tras seguimiento de niños israelíes con antecedente de BQL grave en los primeros 6 meses de vida, tampoco observaron que el tabaco fuera factor de riesgo

independiente en el desarrollo de SR a los 3 años de vida respecto a los controles, siendo la prevalencia de tabaquismo pasivo de ambos grupos alrededor del 39%, ligeramente superior a la observada en nuestra serie.

Dos cohortes prospectivas^{286,344} evaluaron el desarrollo de sibilancias en niños con exposición pasiva a tabaco. En la cohorte multicéntrica internacional³⁴⁴, incluida dentro

del estudio AMICS (Asthma Multicentric Infant Cohort Study), con participación de 1.611 niños de Ashford (Reino Unido), Menorca y Barcelona (España), el riesgo de desarrollar de sibilancias tardías fue 2,48 veces mayor en pacientes expuestos a tabaco en el ámbito familiar, así como de diagnóstico de asma al cuarto año de vida (ORa 1,69 IC 95%, 1,01–2,8). Snodgrass *et al.*²⁸⁶, apoyaron esta asociación concluyendo que existía 1,7 mayor riesgo de padecer al menos un episodio de sibilancias en los primeros 12 meses de vida (ORa 1,7 $p < 0,001$), y 1,6 veces mayor riesgo de precisar ingreso por patología respiratoria durante los dos años de seguimiento en Singapur, en hijos de fumadores respecto a los no fumadores ($p=0,03$).

A pesar de la amplia literatura que relaciona la exposición al tabaco y el desarrollo de sibilancias en niños, en el estudio EISL los centros españoles y latinoamericanos participantes no detectaron esa asociación (con excepción de la ciudad española de Salamanca). Posiblemente factores ambientales y polimorfismos genéticos contribuyeran a la divergencia de resultados.

Quizás la declaración de dependencia a tabaco pueda ser ocultada por los familiares durante las entrevistas del seguimiento, pudiendo aclarar esta falta de asociación. El sesgo de “ocultar dependencia” y el tamaño muestral limitado de nuestra serie, probablemente justifiquen los resultados encontrados.

No obstante evitar el humo del tabaco constituye uno de los principales factores en la prevención de enfermedades respiratorias y asma³⁴⁵ dados los efectos nocivos sobre el aparato respiratorio de los niños, siendo una estrategia recomendable de salud pública.

La asistencia a **guardería** también se ha relacionado con el aumento de sibilancias de repetición de forma significativa. El contacto con otros niños facilita la exposición a agentes virales pudiendo favorecer las infecciones respiratorias facilitando las sibilancias.

En nuestro trabajo no hemos detectado asociación entre la asistencia a guardería y el desarrollo de SR, contrastando con los resultados de Caudri *et al.*³⁴⁶, que documentaron un aumento de casi el doble del riesgo de padecer sibilancias en el primer año de vida

(ORa 1,89), aunque dicho riesgo no se mantuviera cuando evaluaron edad preescolar y escolar. Del mismo modo Aranda *et al.*³³⁶, observaron 1,6 veces mayor riesgo de SR durante el primer año de vida en población brasileña ($p=0,003$); siendo también superior el riesgo en el estudio EISL con una OR 2,7²⁵⁸. Posiblemente, como en otros datos las diferencias con nuestros resultados estén en relación con el tamaño muestral.

La **lactancia materna** (LM) es la forma de alimentación óptima recomendada por la OMS durante los primeros 6 meses de vida³⁴⁷.

En nuestro trabajo, la duración de la LM al menos 6 meses, se comportó como factor protector para el desarrollo de SR (OR 0,51 $p=0,041$) en el análisis bivariado.

Tras realizar el modelo de regresión logística, observamos que a pesar de no mantener las diferencias significativas existía tendencia a la significación estadística ORa: 0,53 (IC 95% 0,2-1,1) ($p=0,08$). Posiblemente el tamaño muestral condicione los resultados, y las diferencias deban ser mayores para poder detectarlas.

Diversos estudios^{261,348} observacionales que abordaron la relación entre LM y desarrollo de asma, indicaron que la LM se comportó como factor protector frente a las sibilancias en los 2 primeros años de vida (OR: 0,63 IC 95% 0,57-0,69) para asma reciente (es decir sibilancias en los 12 meses previos). Este efecto no se mantuvo en edades posteriores de la vida (dado que esta protección se redujo a los 6 años)²⁶¹

Otros trabajos³⁴⁹ valoraron el efecto de la lactancia materna durante los primeros 3 meses de vida como el metanálisis³⁵⁰ publicado por Gdalevich *et al.*, que demostraron que la duración de la LM ≥ 3 meses asoció un descenso de la tasa de asma del lactante con OR 0,7 (IC 95% 0,6-0,8), siendo confirmada esta asociación en el estudio EISL²⁵⁸

donde la LM al menos 3 meses también redujo el riesgo de SR en el primer año de vida (OR 0,79).

Son numerosos los trabajos que demuestran mayor morbilidad respiratoria relacionada con la **prematuridad**^{351,352} con mayor prevalencia de enfermedades respiratorias e incremento del riesgo de sibilancias/asma²⁵⁹. El seguimiento de una cohorte de 487 recién nacidos en nuestro país³³³ por Puig *et al.*, demostró un aumento de 1,6 veces el riesgo de desarrollar sibilancias/asma en pacientes prematuros ($p=0,024$); al igual que

en la amplia cohorte americana estudiada por Escobar G *et al.*³⁵³, que de forma retrospectiva encontraron mayor prevalencia de SR durante el tercer año de vida en pacientes prematuros frente a niños a término (32-33 semanas de edad gestacional: ORa 1,4 ($p=0,01$); 34-36 semanas: ORa 1,2 ($p=0,003$).

A diferencia de estos trabajos, nosotros no conseguimos demostrar esta asociación en los niños nacidos prematuramente. Probablemente el escaso número de niños nacidos por debajo de las 37 semanas (solo 8 niños) en la cohorte incluida en la tesis limite la posibilidad de encontrar diferencias significativas.

La asociación entre **infecciones respiratorias**, episodios de sibilancias y eventual desarrollo de sibilancias/asma ha sido ampliamente estudiada para dos patógenos VRS y HRV^{266,267,319,324,354,355}; aunque en los últimos años se esté valorando esta asociación con otros agentes virales como BoV y hMPV.

García *et al.*²⁷⁰, documentaron en nuestro medio mayor riesgo de asma en la edad preescolar en niños que habían precisado ingreso por BQL por hMPV y VRS frente a controles hospitalizados por gastroenteritis aguda; mientras que en el estudio Del Rosal *et al.*²⁷¹, concluyeron que el papel protagonista en el desarrollo de asma en la edad preescolar lo tuvo BoV frente a VRS como agente etiológico de BQL grave.

Clásicamente se había relacionado la infección en primeros meses de vida por VRS, especialmente la BQL, con el desarrollo posterior de sibilancias³¹⁹/asma, considerando que hasta un 22% de los niños que ingresaron por infección VRS+, desarrollaron asma a

los 5 años de edad³⁵⁵. El mecanismo que subyace no es completamente conocido, siendo propuesto un daño crónico/persistente en el epitelio bronquial y cambios en la reactividad de la vía aérea inducidos por el virus. La alteración de la función pulmonar y los cambios inmunológicos subsecuentes³⁵⁶ a la infección viral, en un niño con desarrollo pulmonar en evolución aumenta el riesgo de asma, sin desmerecer los factores genéticos y los patrones de respuesta inmunitaria^{266,357,358} frente a los agentes infecciosos, así como factores de riesgo ambientales como la exposición pasiva al tabaco³⁵⁹.

En nuestra serie VRS fue el virus más frecuentemente identificado en infecciones que precisaron ingreso (39,1%) al igual que en la literatura^{217,360}, seguido muy de cerca por el HRV (37,5%). No encontramos asociación entre los diferentes virus y el desarrollo de SR, pero dado el escaso número de pacientes que desarrollan SR en nuestra muestra, no es esperable que seamos capaces de establecer dichas diferencias.

Varios estudios^{265,266,361,362} han analizado la asociación entre VRS y sibilancias en general con un seguimiento a largo plazo:

- Sigurs *et al.*, con seguimiento prospectivo de una cohorte sueca de 47 casos (niños con riesgo asmático familiar, ingresados por BQL por VRS y controles hospitalizados por motivo distinto a BQL), realizaron controles periódicos a los 3,7,13 y 18 años de edad, encontrando que hasta la edad de 7 años las SR fueron más prevalentes en el grupo de casos que habían ingresado por infección VRS, (13%) respecto a los controles (0%) ($p<0,001$). Además la función pulmonar estaba reducida en pacientes con IVRI VRS+. Estas diferencias no se mantuvieron a los 13 años (30% vs 16,3% $p=0,093$) pero en el control a los 18 años nuevamente existía más prevalencia de SR/asma en los pacientes con antecedente de ingreso por BQL VRS+ 39% vs 9% de los controles. Por tanto, parece que el efecto no es transitorio.

- En la cohorte prospectiva Tucson con población reclutada al nacimiento sin riesgo familiar de asma, Stein *et al.*, demostraron que las infecciones por VRS en los primeros años de vida confirieron mayor riesgo de sibilancias hasta la edad de 11 años, disminuyendo en torno a los 13 años pero manteniendo el riesgo a edades posteriores²⁶³, dejando constancia de la importancia del evento infeccioso precoz.

Como vemos a pesar de pueda disminuir a lo largo del tiempo, el riesgo de sibilancias/asma persiste en algunos casos hasta la edad adulta, poniendo de manifiesto que las infecciones virales precoces pueden tener importancia hasta etapas muy posteriores.

Con relación al HRV el estudio COAST consiguió aportar datos relevantes apoyando el aumento de riesgo de asma posterior en niños con sibilancias por HRV. El seguimiento de esta cohorte desde el nacimiento, demostró que padecer una infección moderada-

grave por HRV en el primer año de vida se asoció con un aumento del riesgo de asma a los 3 años de edad con OR 10, persistiendo el riesgo a los 6 años de edad en pacientes con antecedente de episodios sibilantes por HRV con una OR 9,8 (IC 95% 4,3-22)²⁶⁸, frente a aquellos en los que el agente etiológico VRS con OR 2,6 (IC 95% 1.0-6,3).

Kusel *et al.*²⁶⁰, demostraron del mismo modo un aumento del riesgo de asma a los 6 años de edad en niños que hubieran padecido episodios de sibilancias por VRS o HRV en los primeros 2 años de vida, en el estudio de la cohorte australiana.

A pesar de que estos estudios están valorando la evolución a largo plazo del riesgo de asma y nosotros nos hemos limitado a los dos primeros años de vida, la asociación entre sibilancias precoces y asma en algunos niños hace fundamental la búsqueda de modelos predictivos para instaurar tratamiento y seguimiento apropiado de estos niños.

Las infecciones respiratorias que ocurren ***precozmente en el periodo del lactante***, suponen un factor de riesgo asociado a la progresión de asma aunque el mecanismo permanece pobremente comprendido.

En nuestro estudio padecer una infección respiratoria de cualquier tipo de gravedad (leve, grave o asintomática) en los primeros 3 meses de vida fue factor predictor independiente de sibilancias recurrentes durante el seguimiento de 24 meses, con un aumento del riesgo de OR 2,3. Datos acordes, aunque ligeramente inferiores a los resultados presentados por García-Marcos *et al.*²⁵⁸ en el estudio EISL, donde la infección en los primeros 3 meses de edad fue factor de riesgo de desarrollo de SR durante el primer año de vida (OR 3,1). Como dato diferencial, en nuestra serie se han incluido las

infecciones asintomáticas, no contempladas en el estudio de García-Marcos lo cual puede justificar la diferencia.

También el estudio KOALA presentado por Mommers *et al.*³⁶³, tras seguimiento de una amplia cohorte holandesa reclutada al nacimiento (n= 2.319 niños), concluyeron que padecer un catarro común en los primeros 3 meses de vida fue factor de riesgo en el desarrollo de sibilancias especialmente entre los 12-24 meses de vida (OR ajustada= 2,03 (IC 95% 1,21-3,41). Estos datos coinciden con los encontrados en nuestros pacientes.

Existen trabajos que amplían el intervalo a los primeros 6 meses de vida como el de Rinawi *et al.*³²¹, en el que padecer una BQL en los primeros 6 meses de vida, fue factor de riesgo independiente para desarrollar SR a los 3 años de edad (OR ajustada 3,9) (p=0,001), manteniendo el riesgo elevado hasta los 6 años de vida.

Del mismo modo, en una cohorte brasileña³³⁶ las infecciones de vías respiratorias superiores antes de los 6 meses de vida prácticamente duplicaron el riesgo de padecer SR. (OR ajustada= 1,92 p< 0,001).

Resulta fundamental por tanto la implementación de medidas preventivas tanto el en ámbito domiciliario como extradomiciliario para evitar infecciones respiratorias precoces en niños.

Se ha documentado el riesgo más elevado de desarrollo de sibilancias en pacientes con **infección grave** (que implique ingreso hospitalario)^{271,353,364} respecto IR ambulatorias.

La necesidad de hospitalización en un cuadro de BQL se ha empleado hasta ahora como medida de gravedad de la misma, aunque posiblemente en algunos casos factores asociados como la edad del paciente o la situación social puedan influir en la decisión de ingreso hospitalario por parte de los profesionales.

En nuestro trabajo con una duración del seguimiento de 2 años, padecer una infección sintomática duplicó el riesgo de SR respecto a infecciones asintomáticas (OR 2,4 p=0,002), si bien no se demostró esta asociación en el modelo de análisis multivariable.

Sin embargo dado el tamaño de nuestra muestra, es posible que no tengamos potencia suficiente para detectar estas diferencias y que una muestra mayor sí las encontrara.

Carroll *et al.*³⁶⁵, valoraron el desarrollo de asma a los 5 años de edad, en función del nivel de atención médica que habían requerido durante la BQL (consulta ambulatoria, servicio de urgencias o necesidad de ingreso), con 2,8 veces aumento del riesgo en caso de infección hospitalizada.

Otros autores que también prolongaron el tiempo de seguimiento aunque la mayoría se limitaron a población hospitalizada por infección respiratoria, confirmaron también esta asociación como Bacharier *et al.*³⁶⁴, que concluyeron que existía un aumento del riesgo

de padecer SR de 7,3 veces a los 3 años de edad ($p=0,028$) y Balekian *et al.*³⁶⁶, en una publicación reciente tras su estudio longitudinal prospectivo en Boston, reclutando 3653 niños al nacimiento y con seguimiento durante 5 años. Observaron que el 27,3% de los niños con antecedente BQL grave desarrollaron asma, frente al 11% en los que la BQL no había precisado ingreso, confirmando la BQL grave como el factor de riesgo más robusto para el desarrollo de asma, con una ORa: 2,5 (IC 95% 1,6-4,1) ($p<0,001$).

Padecer una **BQL** en el primer año de vida es sin duda un factor de riesgo para el desarrollo de SR. El dilema se encuentra en saber si la BQL es la causa del posterior desarrollo de asma o simplemente un marcador de la susceptibilidad individual³⁶⁷, aunque el mecanismo que subyace no es aún del todo conocido.

Numerosas publicaciones han relacionado este hecho^{265,266,326,361,362} aunque la metodología es distinta entre ellas, así como la definición de BQL incluyendo algunas los primeros 12 meses de vida³⁶⁶ y otras 24 meses de edad.

Nuestro estudio demuestra que los niños cuya primera infección respiratoria es una BQL tienen significativamente más riesgo de SR que cuando esta infección tiene otro diagnóstico clínico (OR 6,8 IC 95% 3,3-14,2 $p=0,000$) al igual que han observado otros autores^{74,368}, si bien no pudimos demostrar incremento del riesgo en BQL graves, contrastando con los resultados de Carroll *et al.*³⁶⁵, posiblemente por el tamaño muestral reducido.

Midulla *et al.*³⁶⁸, concluyeron que padecer una BQL por rinovirus aumentó 3,3 veces el riesgo de SR en los 12 meses siguientes a la infección ($p < 0,05$) aunque ellos centraron su estudio en población hospitalizada.

El riesgo de padecer hiperrespuesta bronquial tras una BQL persiste a lo largo de la vida como demostraron Backman K *et al.*³⁶⁹, tras el seguimiento prospectivo a largo plazo de niños hospitalizados por BQL en el periodo de lactante, sin considerar el virus causal.

En cualquier caso nuestro trabajo coincide con los referidos que dan gran valor al hecho de tener una bronquiolitis para el posterior desarrollo de episodios sibilantes. Por tanto

padecer una BQL podría señalar a aquellos niños susceptibles de desarrollar sibilancias recurrentes.

El presente estudio tiene diversas fortalezas, en primer lugar se trata del seguimiento de una cohorte comunitaria de niños, prospectiva, reclutada al nacimiento y no seleccionada por factores de riesgo, que ha permitido la detección precoz de infecciones y la valoración estrecha de su evolución clínica. Se ha realizado un seguimiento extrahospitalario, en varios centros de salud, lo que permite tener una muestra de la población amplia, con diversidad de áreas y estratos sociales, aun dentro de dos poblaciones urbanas periféricas de Madrid. Se ha llevado a cabo un control de forma exhaustiva por parte de los pediatras responsables de los niños, sin delegar el diagnóstico de sibilancias o infecciones respiratorias a los padres como ocurre en estudios en los que se realizan llamadas telefónicas o encuestas tipo formulario, que deben completar los familiares. Esas técnicas facilitan el sesgo por omisión de datos, olvido de síntomas y enmascaramiento de posibles hábitos tóxicos domiciliarios. Además existen diferencias evidentes, entre lo que responden los padres y los diagnósticos que emiten los profesionales.

La participación de los propios niños como controles sanos en el estudio ha permitido evitar la randomización en la selección de niños asintomáticos, evitando el riesgo de heterogeneidad de los casos y los controles.

Y por último, pero no menos importante, se han estudiado 16 virus respiratorios en el Centro Nacional de Microbiología, con técnicas moleculares muy sensibles y en un centro muy experimentado, cosa que no es habitual en la literatura en los estudios recientes y mucho menos en las cohortes históricas de pacientes, donde prácticamente solo el papel del VRS era valorado. El coste de estas técnicas, así como la identificación sucesiva y reciente en el tiempo de nuevos virus, hace a esta serie singular respecto a lo publicado en la literatura.

Sin embargo el diseño de nuestro trabajo no está exento de ciertas limitaciones. En primer lugar la fidelización de los pacientes disminuyó progresivamente, de forma especial la recogida de muestras nasales de niños asintomáticos en controles de salud.

A pesar de ser una técnica poco molesta los padres rechazaron el aspirado nasofaríngeo con el incremento de la edad. Lamentablemente el cumplimiento de los formularios por parte de los pediatras fue incompleto en algunos casos.

El tamaño de la muestra es limitado (alguna de las asociaciones reflejan un intervalo de confianza amplio y por tanto menos preciso siendo sugestivo de tamaño muestral modesto). Evidentemente el tamaño de muestra pequeño disminuye la potencia para encontrar diferencias significativas.

Un tiempo de seguimiento superior a 24 meses podría haber permitido observar la aparición de episodios de sibilancias posteriores, así como caracterizar el fenotipo de sibilancias que padecían los pacientes.

VI. CONCLUSIONES

Conclusiones

Tras exponer los resultados observados pudimos obtener las siguientes conclusiones:

1. Las infecciones respiratorias virales son muy frecuentes en los primeros dos años de la vida. Nueve de cada 10 niños analizados en nuestro estudio presentó al menos una infección viral, ocurriendo en dos tercios de los casos en los primeros 5 meses de vida y cursando de forma asintomática en la mayoría de las ocasiones.
2. Se detectaron infecciones virales asintomáticas en el 33% de las muestras recogidas en los controles de salud, aumentando progresivamente la detección viral y las coinfecciones con la edad de los niños, con un pico máximo en torno a los 15 meses, siendo el rinovirus el virus más frecuente.
3. La mayoría de las infecciones respiratorias virales sintomáticas fueron leves y sucedieron en seis de cada 10 niños, ocurriendo el primer episodio en torno a los 6 meses de edad. La infección de vías respiratorias superiores fue el diagnóstico más frecuente en los episodios ambulatorios, predominado el rinovirus como agente causal, seguido de virus respiratorio sincitial, parainfluenza y adenovirus. La bronquiolitis leve que no requirió hospitalización sucedió en un 18,5% de los episodios ambulatorios y el agente causal más frecuente fue HRV en el 38,3% de las ocasiones.
4. Uno de cada 10 niños precisó ingreso hospitalario por una infección respiratoria, con una mediana de edad de 4 meses. El 85% de los ingresos por causa respiratoria tuvieron lugar en el primer año de vida. La bronquiolitis fue el diagnóstico principal de las infecciones graves seguido por los episodios de sibilancias, siendo el VRS el agente etiológico más frecuente seguido por el rinovirus.
5. Alrededor del 26% de los niños sufrieron al menos un episodio de sibilancias en los dos primeros años de vida y uno de cada 7 niños desarrolló sibilancias recurrentes. En el análisis bivariado se asociaron con un mayor riesgo de sibilancias recurrentes, el hecho de tener hermanos con un riesgo casi tres veces superior, tener hermanos con antecedente de asma-atopia duplicando el riesgo, padecer una bronquiolitis frente a cualquier otro diagnóstico clínico incrementando 5 veces el riesgo, padecer una infección sintomática en la primera determinación viral con un riesgo 2 veces mayor y sufrir la primera infección respiratoria en los primeros 3 meses de vida lo que casi duplicó el riesgo.

Conclusiones

6. Presentar una infección respiratoria en los primeros 3 meses de vida incluso asintomática, fue un factor de riesgo independiente para el desarrollo de sibilancias recurrentes que duplicó el riesgo.

En el caso de la bronquiolitis el riesgo fue 7 veces mayor.

7. El antecedente de asma-atopia en los hermanos también fue un factor de riesgo independiente que duplicó la probabilidad de desarrollar sibilancias de repetición.
8. La alimentación con lactancia materna durante al menos 6 meses se asoció con una reducción del riesgo de presentar sibilancias recurrentes cercana a la significación estadística.

VII. BIBLIOGRAFÍA

Bibliografía

1. Zimmerman RK, Rinaldo CR, Nowalk MP, et al. Viral infections in outpatients with medically attended acute respiratory illness during the 2012–2013 influenza season. *BMC Infect Dis.* 2015;15:87, doi: 10.1186/s12879-015-0806-2
2. Weinberg GA, Erdman DD, Edwards KM, et al. Superiority of reverse-transcription polymerase chain reaction to conventional viral culture in the diagnosis of acute respiratory tract infections in children. *J Infect Dis.* 2004;189:706–10.
3. Dunn JJ, Miller MB. Emerging respiratory viruses other than influenza. *Clin Lab Med.* 2014;34:409–30.
4. Mathers C, Fat DM, Boerma JT, World Health Organization, editors. The global burden of disease: 2004 update. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2008.146 p.
5. Zar HJ, Ferkol TW. The global burden of respiratory disease-impact on child health. *Pediatr Pulmonol.* 2014;49:430–4.
6. Fendrick AM, Monto AS, Nightengale B, et al. The economic burden of non-influenza-related viral respiratory tract infection in the United States. *Arch Intern Med.* 2003;163:487–94.
7. García-Marcos L, Martínez FD. Sibilancias y asma en pediatría: el estudio de la cohorte de Tucson a vista de pájaro. *Bol Pediatr.* 2010;50:30–36.
8. McConnochie KM. Bronchiolitis. What's in the name? *Am J Dis Child.* 1983;137:11–3.
9. Andrés Martín A, Moreno-Pérez D, Alfayate Miguélez S, et al. Etiología y diagnóstico de la neumonía adquirida en la comunidad y sus formas complicadas. *An Pediatr (Barc).* 2012;76:162.e1-162.e18.
10. Jafri HS, Wu X, Makari D, et al. Distribution of respiratory syncytial virus subtypes A and B among infants presenting to the emergency department with lower respiratory tract infection or apnea. *Pediatr Infect Dis J.* 2013;32:335–40.
11. Walsh EE, McConnochie KM, Long CE, et al. Severity of respiratory syncytial virus infection is related to virus strain. *J Infect Dis.* 1997;175:814–20.
12. Respiratory syncytial virus infection: Clinical features and diagnosis - UpToDate [Internet]. [cited 2017 Mar 10]. Available from: http://uptodate.mhdoct.csinet.es/contents/respiratory-syncytial-virus-infection-clinical-features-and-diagnosis?source=search_result&search=RSV&selectedTitle=1~150
13. Red Book, 30th Edition (2015) [Internet]. American Academy of Pediatrics; 2015. 1064 p. (Kimberlin DWB Michael T Jackson, Mary Ann Long, Sarah S, editor. 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases, 30th Edition). Available from: <http://ebooks.aappublications.org/content/9781581109276/9781581109276>

Bibliografía

14. Gonzalo-de-Liria CR, Hernández MM. Infecciones víricas del tracto respiratorio inferior. *Pediatr Integral* 2016;XX:16-27.
15. Nair H, Nokes DJ, Gessner BD, et al. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Lond Engl*. 2010;375:1545–55.
16. Drysdale SB, Green CA, Sande CJ. Best practice in the prevention and management of paediatric respiratory syncytial virus infection. *Ther Adv Infect Dis*. 2016;3:63–71.
17. Ochoa Sangrador C, González de Dios J, Grupo de Revisión del Proyecto aBREVIADO (BRonquiolitis-Estudio de Variabilidad, Idoneidad y ADecuación). [Consensus conference on acute bronchiolitis (II): epidemiology of acute bronchiolitis. Review of the scientific evidence]. *An Pediatr (Barc)*. 2010;72:222.e1-222.e26.
18. Murray J, Bottle A, Sharland M, et al. Risk factors for hospital admission with RSV bronchiolitis in England: a population-based birth cohort study. *PloS One*. 2014;9:e89186.
19. Calvo C, Moreno-Pérez D. Epidemiología y datos clínicos de la infección por el virus respiratorio sincitial en niños mayores de 2 años hospitalizados. Estudio multicéntrico nacional (FIVE). *Acta Pediatr Esp*. 2015;73:5-9.
20. Mansbach JM, Piedra PA, Teach SJ, et al. Prospective multicenter study of viral etiology and hospital length of stay in children with severe bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2012;166:700–6.
21. Ramos-Fernández JM, Moreno-Pérez D, Gutiérrez-Bedmar M, et al. Predicción de la evolución de la bronquiolitis por virus respiratorio sincitial en lactantes menores de 6 meses. *Rev Esp Salud Pública*. 2017;91:201701006.
22. Ramos Fernández JM, Cordón Martínez A, Galindo Zavala R, et al. Validation of an acute bronchiolitis severity scale. *An Pediatr (Barc)*. 2014;81:3–8.
23. Heikkinen T, Valkonen H, Waris M, et al. Transmission of respiratory syncytial virus infection within families. *Open Forum Infect Dis*. 2015;2:ofu118.
24. Jacoby P, Glass K, Moore HC. Characterizing the risk of respiratory syncytial virus in infants with older siblings: a population-based birth cohort study. *Epidemiol Infect*. 2017;145:266–71.
25. Munywoki PK, Koech DC, Agoti CN, et al. Frequent Asymptomatic Respiratory Syncytial Virus Infections During an Epidemic in a Rural Kenyan Household Cohort. *J Infect Dis*. 2015;212:1711–8.
26. López Guinea A, Casado Flores J, Martín Sobrino M, et al. Bronquiolitis grave. Epidemiología y evolución de 284 pacientes. *An Pediatr (Barc)*. 2007;67:116–22.

103. Casas Flecha I, Eiros Bouza JM, de Lejarazu RO, et al. Diagnóstico microbiológico de las infecciones por virus respiratorios. [cited 2017 Mar 12]; Available from: <http://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimientomicrobiologia29.pdf>
27. Calvo C, García-García ML, Casas Flecha I, et al. Infecciones respiratorias virales. Protocolos de la AEP Asociación Española de Pediatría Sociedad Española de Infectología Pediátrica. ERGON; 2011.p.189–204.
28. Working Group of the Clinical Practice Guideline on Acute Bronchiolitis; Sant Joan de Déu Foundation Fundació Sant Joan de Déu, coordinator; Clinical Practice Guideline on Acute Bronchiolitis; Quality Plan for the Spanish National Healthcare System of the Spanish Ministry for Health and Social Policy; Catalan Agency for Health Technology Assessment, 2010; Clinical Practice Guidelines in the Spanish National Healthcare System: CAHTA no. 2007/05. 2010.
29. Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, et al. Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. *Pediatrics*. 2014;134:e1474-1502.
30. Marcone DN, Carballal G, Ricarte C, et al. Respiratory viral diagnosis by using an automated system of multiplex PCR (FilmArray) compared to conventional methods. *Rev Argent Microbiol*. 2015;47:29–35.
31. Figueras Aloy J, Carbonell Estrany X, Comité de Estándares de la Sociedad Española de Neonatología. Recommendations for the use of palivizumab in the prevention of respiratory syncytial virus infection in late preterm infants (32(1) to 35(0) weeks of gestation). *An Pediatr (Barc)* 2010;73:98.e1-4.
32. Aloy JF, Estrany XC, de la SENEo C de E. Actualización de las recomendaciones de la Sociedad Española de Neonatología para la utilización del palivizumab como profilaxis de las infecciones graves por el virus respiratorio sincitial. *Anales de pediatría [Internet]*. Elsevier; 2015 [cited 2017 Mar 10]. p. 199–e1. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1695403314004615>
33. The PREVENT study Group. Reduction of respiratory syncytial virus hospitalization among premature infants and infants with bronchopulmonary dysplasia using respiratory syncytial virus immune globulin prophylaxis. *Pediatrics*. 1997;99:93–9.
34. Fuller HL, Del Mar CB. Withdrawn: Immunoglobulin treatment for respiratory syncytial virus infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;CD004883.
35. van den Hoogen BG, de Jong JC, Groen J, Kuiken T, et al. A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nat Med*. 2001;7:719–24.
36. Williams JV, Harris PA, Tollefson SJ, et al. Human metapneumovirus and lower respiratory tract disease in otherwise healthy infants and children. *N Engl J Med*. 2004;350:443–50.

Bibliografía

37. Human Metapneumovirus [Internet]. [cited 2017 Mar 10]. Available from: <http://misc.medscape.com/pi/android/medscapeapp/html/A237691-business.html>
38. Hermos CR, Vargas SO, McAdam AJ. Human metapneumovirus. *Clin Lab Med*. 2010;30:131–48.
39. Kahn JS. Human metapneumovirus: a newly emerging respiratory pathogen. *Curr Opin Infect Dis*. 2003 ;16:255–8.
40. García García ML, Calvo Rey C, Martín del Valle F, et al. Respiratory infections due to metapneumovirus in hospitalized infants. *An Pediatr (Barc)* 2004;61:213–8.
41. García-García ML, Calvo C, Pérez-Breña P, et al. Prevalence and clinical characteristics of human metapneumovirus infections in hospitalized infants in Spain. *Pediatr Pulmonol*. 2006;41:863–71.
42. Manoha C, Espinosa S, Aho S-L, et al. Epidemiological and clinical features of hMPV, RSV and RVs infections in young children. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol*. 2007;38:221–6.
43. Boivin G, Abed Y, Pelletier G, et al. Virological features and clinical manifestations associated with human metapneumovirus: a new paramyxovirus responsible for acute respiratory-tract infections in all age groups. *J Infect Dis*. 2002;186:1330–4.
44. Baer G, Schaad UB, Heininger U. Clinical findings and unusual epidemiologic characteristics of human metapneumovirus infections in children in the region of Basel, Switzerland. *Eur J Pediatr*. 2008;167:63–9.
45. Wolf DG, Zakay-Rones Z, Fadeela A, et al. High seroprevalence of human metapneumovirus among young children in Israel. *J Infect Dis*. 2003;188:1865–7.
46. Montejano-Elías L, Noyola DE. Infecciones por metapneumovirus humano en pacientes pediátricos. *Rev Enfermedades Infecc En Pediatría* [Internet]. 2007 [cited 2017 Mar 11];20. Available from: <http://www.medigraphic.com/pdfs/revenfinfped/eip-2007/eip071f.pdf>
47. García-García ML, Calvo C, Rey C, et al. Human metapneumovirus infections in hospitalized children and comparison with other respiratory viruses. 2005-2014 prospective study. *PloS One*. 2017;12:e0173504.
48. Peiris JSM, Tang W-H, Chan K-H, et al. Children with respiratory disease associated with metapneumovirus in Hong Kong. *Emerg Infect Dis*. 2003;9:628–33.
49. Sumino KC, Agapov E, Pierce RA, et al. Detection of severe human metapneumovirus infection by real-time polymerase chain reaction and histopathological assessment. *J Infect Dis*. 2005;192:1052–60.

Bibliografía

50. Semple MG, Cowell A, Dove W, et al. Dual infection of infants by human metapneumovirus and human respiratory syncytial virus is strongly associated with severe bronchiolitis. *J Infect Dis*. 2005;191:382–6.
51. Lazar I, Weibel C, Dziura J, et al. Human metapneumovirus and severity of respiratory syncytial virus disease. *Emerg Infect Dis*. 2004;10:1318–20.
52. van Woensel JBM, Bos AP, Lutter R, et al. Absence of human metapneumovirus co-infection in cases of severe respiratory syncytial virus infection. *Pediatr Pulmonol*. 2006;41:872–4.
53. Vicente D, Montes M, Cilla G, et al. Differences in clinical severity between genotype A and genotype B human metapneumovirus infection in children. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2006;42:e111–113.
54. Dare R, Sanghavi S, Bullotta A, et al. Diagnosis of human metapneumovirus infection in immunosuppressed lung transplant recipients and children evaluated for pertussis. *J Clin Microbiol*. 2007;45:548–52.
55. Kikuta H, Sakata C, Gamo R, et al. Comparison of a lateral-flow immunochromatography assay with real-time reverse transcription-PCR for detection of human metapneumovirus. *J Clin Microbiol*. 2008;46:928–32.
56. Feregrino RR, Feregrino RR, Magaña IM, et al. Diagnóstico de Metapneumovirus humano. Revisión sistemática de la literatura. *Rev Enfermedades Infecc En Pediatría* [Internet]. 2013 [cited 2017 Mar 10];26. Available from: <http://www.medigraphic.com/pdfs/revenfinfped/eip-2013/eip131e.pdf>
57. Schuster JE, Cox RG, Hastings AK, et al. A broadly neutralizing human monoclonal antibody exhibits in vivo efficacy against both human metapneumovirus and respiratory syncytial virus. *J Infect Dis*. 2015;211:216–25.
58. Wyde PR, Chetty SN, Jewell AM, et al. Comparison of the inhibition of human metapneumovirus and respiratory syncytial virus by ribavirin and immune serum globulin in vitro. *Antiviral Res*. 2003;60:51–9.
59. Jacobs SE, Lamson DM, St. George K, et al. Human Rhinoviruses. *Clin Microbiol Rev*. 2013;26:135–62.
60. Calvo C, Casas I, García-García ML, et al. Role of rhinovirus C respiratory infections in sick and healthy children in Spain. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29:717–20.
61. Chen W-J, Arnold JC, Fairchok MP, et al. Epidemiologic, clinical, and virologic characteristics of human rhinovirus infection among otherwise healthy children and adults: rhinovirus among adults and children. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol*. 2015;64:74–82.

Bibliografía

62. Goffard A, Lambert V, Salleron J, et al. Virus and cystic fibrosis: rhinoviruses are associated with exacerbations in adult patients. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol*. 2014;60:147–53.
63. Toivonen L, Schuez-Havupalo L, Karppinen S, et al. Rhinovirus Infections in the First 2 Years of Life. *Pediatrics*. 2016;138:e20161309.
64. Blomqvist S, Roivainen M, Puhakka T, et al. Virological and serological analysis of rhinovirus infections during the first two years of life in a cohort of children. *J Med Virol*. 2002;66:263–8.
65. Royston L, Tapparel C. Rhinoviruses and Respiratory Enteroviruses: Not as Simple as ABC. *Viruses*. 2016 Jan;8.pii:E16. doi: 10.3390/v8010016
66. Jartti T, Lehtinen P, Vuorinen T, et al. Persistence of rhinovirus and enterovirus RNA after acute respiratory illness in children. *J Med Virol*. 2004;72:695–9.
67. Loeffelholz MJ, Trujillo R, Pyles RB, et al. Duration of rhinovirus shedding in the upper respiratory tract in the first year of life. *Pediatrics*. 2014;134:1144–50.
68. Kennedy JL, Turner RB, Braciale T, et al. Pathogenesis of rhinovirus infection. *Curr Opin Virol*. 2012;2:287–93.
69. Bochkov YA, Watters K, Ashraf S, et al. Cadherin-related family member 3, a childhood asthma susceptibility gene product, mediates rhinovirus C binding and replication. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112:5485–90.
70. Atkinson SK, Sadofsky LR, Morice AH. How does rhinovirus cause the common cold cough? *BMJ Open Respir Res [Internet]*. 2016 [cited 2017 Mar 11];3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4716235/>
71. Suárez C. Tratado de otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello. Madrid: Médica Panamericana; 2007.
72. Jartti T, Jartti L, Peltola V, et al. Identification of respiratory viruses in asymptomatic subjects: asymptomatic respiratory viral infections. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27:1103–7.
73. Jartti T, Lee W-M, Pappas T, et al. Serial viral infections in infants with recurrent respiratory illnesses. *Eur Respir J*. 2008;32:314–20.
74. Pevear DC, Hayden FG, Demenczuk TM, et al. Relationship of pleconaril susceptibility and clinical outcomes in treatment of common colds caused by rhinoviruses. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49:4492–9.
75. Hayden FG, Herrington DT, Coats TL, et al. Efficacy and safety of oral pleconaril for treatment of colds due to picornaviruses in adults: results of 2 double-blind, randomized, placebo-controlled trials. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2003;36:1523–32.

76. Allander T, Tammi MT, Eriksson M, et al. Cloning of a human parvovirus by molecular screening of respiratory tract samples. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102:12891–6.
77. Kapoor A, Simmonds P, Slikas E, et al. Human bocaviruses are highly diverse, dispersed, recombination prone, and prevalent in enteric infections. *J Infect Dis*. 2010;201:1633–43.
78. Jartti T, Hedman K, Jartti L, et al. Human bocavirus-the first 5 years. *Rev Med Virol*. 2012;22:46–64.
79. Pozo F, García-García ML, Calvo C, et al. High incidence of human bocavirus infection in children in Spain. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol*. 2007;40:224–8.
80. Calvo C, García-García ML, Pozo F, et al. Clinical characteristics of human bocavirus infections compared with other respiratory viruses in Spanish children. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27:677–80.
81. Allander T, Jartti T, Gupta S, et al. Human bocavirus and acute wheezing in children. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2007;44:904–10.
82. García-García ML, Calvo C, Pozo F, et al. Human bocavirus detection in nasopharyngeal aspirates of children without clinical symptoms of respiratory infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27:358–60.
83. Longtin J, Bastien M, Gilca R, et al. Human bocavirus infections in hospitalized children and adults. *Emerg Infect Dis*. 2008;14:217–21.
84. Calvo C, García-García ML, Pozo F, et al. Infections and coinfections by respiratory human bocavirus during eight seasons in hospitalized children. *J Med Virol*. 2016;88:2052–8.
85. Blessing K, Neske F, Herre U, et al. Prolonged detection of human bocavirus DNA in nasopharyngeal aspirates of children with respiratory tract disease. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28:1018–9.
86. Dijkman R, Koekkoek SM, Molenkamp R, et al. Human Bocavirus Can Be Cultured in Differentiated Human Airway Epithelial Cells. *J Virol*. 2009;83:7739–48.
87. Martin ET, Fairchok MP, Kuypers J, et al. Frequent and prolonged shedding of bocavirus in young children attending daycare. *J Infect Dis*. 2010;201:1625–32.
88. Lehtoranta L, Söderlund-Venermo M, Nokso-Koivisto J, et al. Human bocavirus in the nasopharynx of otitis-prone children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2012;76:206–11.
89. Rihkanen H, Rönkkö E, Nieminen T, et al. Respiratory viruses in laryngeal croup of young children. *J Pediatr*. 2008;152:661–5.

Bibliografía

90. Guido M, Tumolo MR, Verri T, et al. Human bocavirus: Current knowledge and future challenges. *World J Gastroenterol*. 2016;22:8684–97.
91. Kantola K, Hedman L, Allander T, et al. Serodiagnosis of human bocavirus infection. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2008;46:540–6.
92. Campe H, Hartberger C, Sing A. Role of Human Bocavirus infections in outbreaks of gastroenteritis. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol*. 2008;43:340–2.
93. Cheng W, Jin Y, Duan Z, et al. Human bocavirus in children hospitalized for acute gastroenteritis: a case-control study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2008;47:161–7.
94. Schildgen O. Human bocavirus: lessons learned to date. *Pathog Basel Switz*. 2013;2:1–12.
95. Chung J-Y, Han TH, Kim J-S, et al. Th1 and Th2 cytokine levels in nasopharyngeal aspirates from children with human bocavirus bronchiolitis. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol*. 2008;43:223–5.
96. Arnold JC, Singh KK, Spector SA, et al. Undiagnosed respiratory viruses in children. *Pediatrics*. 2008;121:e631–637.
97. Körner RW, Söderlund-Venermo M, van Koningsbruggen-Rietschel S, et al. Severe human bocavirus infection, Germany. *Emerg Infect Dis*. 2011;17:2303–5.
98. Edner N, Castillo-Rodas P, Falk L, et al. Life-threatening respiratory tract disease with human bocavirus-1 infection in a 4-year-old child. *J Clin Microbiol*. 2012;50:531–2.
99. Mitui MT, Tabib SMSB, Matsumoto T, et al. Detection of human bocavirus in the cerebrospinal fluid of children with encephalitis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2012;54:964–7.
100. Yeşilbaş O, Kılıç HS, Talip Petmezci M, et al. Very rare and life-threatening complications of bocavirus bronchiolitis: pneumomediastinum and bilateral pneumothorax. *Mikrobiyol Bul*. 2016;50:159–64.
101. Deng Y, Gu X, Zhao X, et al. High viral load of human bocavirus correlates with duration of wheezing in children with severe lower respiratory tract infection. *PloS One*. 2012;7:e34353.
102. Pediatric Bocavirus Treatment & Management: Medical Care. 2016 Dec 6 [cited 2017 Mar 12]; Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/1355393-treatment>
104. Calvo C, García-García ML, Borrell B, et al. Prospective study of influenza C in hospitalized children. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32:916–9.

105. Neumann G, Kawaoka Y. Transmission of Influenza A Viruses. *Virology*. 2015;479-480:234–46.
106. Maines TR, Jayaraman A, Belser JA, et al. Transmission and pathogenesis of swine-origin 2009 A(H1N1) influenza viruses in ferrets and mice. *Science*. 2009;325:484–7.
107. Munoz FM. Seasonal influenza in children: Clinical features and diagnosis - UpToDate [Internet]. 2017 [cited 2017 Mar 13]. Available from: http://uptodate.m-hdoct.csinet.es/contents/seasonal-influenza-in-children-clinical-features-and-diagnosis?source=search_result&search=influenza%20virus&selectedTitle=2~150
108. World Health Organization. WHO | Influenza [Internet]. WHO. [cited 2017 Mar 13]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/2003/fs211/en/>
109. Team HW. Revised guidance on use of antiviral agents for the treatment and prophylaxis of influenza, 2016-17. Update [Internet]. 2016 [cited 2017 Mar 13]; Available from: <http://www.hps.scot.nhs.uk/resp/guidelinedetail.aspx?id=53562>
110. Heikkinen T, Silvennoinen H, Peltola V, et al. Burden of influenza in children in the community. *J Infect Dis*. 2004;190:1369–73.
111. Jansen RR, Wieringa J, Koekkoek SM, et al. Frequent detection of respiratory viruses without symptoms: toward defining clinically relevant cutoff values. *J Clin Microbiol*. 2011;49:2631–6.
112. van den Bergh MR, Biesbroek G, Rossen JWA, et al. Associations between pathogens in the upper respiratory tract of young children: interplay between viruses and bacteria. *PloS One*. 2012;7:e47711.
113. Carrat F, Vergu E, Ferguson NM, et al. Time lines of infection and disease in human influenza: a review of volunteer challenge studies. *Am J Epidemiol*. 2008;167:775–85.
114. Pruebas de diagnóstico rápido de influenza: Información para directores de laboratorios clínicos | Profesionales de la salud | Influenza (gripe) estacional [Internet]. [cited 2017 Mar 13]. Available from: <https://espanol.cdc.gov/enes/flu/professionals/diagnosis/rapidlab.htm?mobile=nocontent>
115. World Health Organization. WHO guidelines for pharmacological management of pandemic (H1N1) 2009 influenza and other influenza viruses [Internet]. WHO. 2010 [cited 2017 Mar 13]. Available from: http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/h1n1_use_antivirals_20090820/en/
116. Lehnert R, Pletz M, Reuss A, et al. Antiviral Medications in Seasonal and Pandemic Influenza. *Dtsch Arztebl Int*. 2016;113:799–807.

Bibliografía

117. Committee on Infectious Diseases. Recommendations for Prevention and Control of Influenza in Children, 2016-2017. *Pediatrics*. 2016;138:e20162527–e20162527.
118. Villaran MV, García J, Gomez J, et al. Human parainfluenza virus in patients with influenza-like illness from Central and South America during 2006–2010. *Influenza Other Respir Viruses*. 2014;8:217–27.
119. Wang F, Zhao L-Q, Zhu R-N, et al. Parainfluenza Virus Types 1, 2, and 3 in Pediatric Patients with Acute Respiratory Infections in Beijing During 2004 to 2012. *Chin Med J (Engl)*. 2015;128:2726–30.
120. Calvo C, García-García ML, Ambrona P, et al. The burden of infections by parainfluenza virus in hospitalized children in Spain. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30:792–4.
121. Counihan ME, Shay DK, Holman RC, et al. Human parainfluenza virus-associated hospitalizations among children less than five years of age in the United States. *Pediatr Infect Dis J*. 2001;20:646–53.
122. Schomacker H, Schaap-Nutt A, Collins PL, et al. Pathogenesis of acute respiratory illness caused by human parainfluenza viruses. *Curr Opin Virol*. 2012;2:294–9.
123. Billaud G, Morfin F, Vabret A, et al. Human parainfluenza virus type 4 infections: a report of 20 cases from 1998 to 2002. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol*. 2005;34:48–51.
124. Ison MG. Antiviral Treatments. *Clin Chest Med*. 2017;38:139–53.
125. Rowe WP, Huebner RJ, Gilmore LK, et al. Isolation of a cytopathogenic agent from human adenoids undergoing spontaneous degeneration in tissue culture. *Proc Soc Exp Biol Med Soc Exp Biol Med N Y N*. 1953;84:570–3.
126. Chang S-Y, Lee C-N, Lin P-H, et al. A community-derived outbreak of adenovirus type 3 in children in Taiwan between 2004 and 2005. *J Med Virol*. 2008;80:102–12.
127. Robinson C, Echavarria M. Adenoviruses. *Man Clin Microbiol*. 2011;1600–11.
128. Schmitz H, Wigand R, Heinrich W. Worldwide epidemiology of human adenovirus infections. *Am J Epidemiol*. 1983;117:455–66.
129. Calvo C, García-García ML, Sanchez-Dehesa R, et al. Eight Year Prospective Study of Adenoviruses Infections in Hospitalized Children. Comparison with Other Respiratory Viruses. *PloS One*. 2015;10:e0132162.
130. Carballal G, Videla C, Misirlian A, et al. Adenovirus type 7 associated with severe and fatal acute lower respiratory infections in Argentine children. *BMC Pediatr*. 2002;2:6.

Bibliografía

131. Pereira SAR, Florêncio CMGD, Marinheiro JC, et al. Adenoviruses and acute respiratory infections in children living in an equatorial area of Brazil. *Epidemiol Amp Infect.* 2016;144:355–62.
132. Lee HJ, Seo YE, Han SB, Jet al. Clinical impact of mixed respiratory viral infection in children with adenoviral infection. *Infect Chemother.* 2016;48:309–16.
133. Figueras C, Barcelona H. Infección por adenovirus en el paciente hemato-oncológico: revisión y recomendaciones terapéuticas. 2008 [cited 2017 Mar 14]; Available from: http://www.upiip.com/sites/upiip.com/files/Infecci%C3%B3n%20por%20adenovirus%20en%20el%20paciente%20hemato-oncol%C3%B3gico%20UPIIP,%202008_1.pdf
134. Jin Y, Zhang R, Xie Z, et al. Prevalence of adenovirus in children with acute respiratory tract infection in Lanzhou, China. *Viol J.* 2013;10:271.
135. Gompf SG. Adenoviruses: Background, Pathophysiology, Epidemiology. 2017 Jan 6 [cited 2017 Mar 13]; Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/211738-overview?pa=Ibec89VCMpJH98VJj1fhnmnjoyW8zj5pzP404QnhNrGijvIJ7yjlviwJjh dGuLOVTsTBaoAUMuticKGcClXiA2R7IblBRA7%2BfulyrglPE%3D>
136. Bernaola G, Luque W. Fisiopatología de las Infecciones por Adenovirus. *Paediatrica* [Internet]. 2001 [cited 2017 Mar 14];4(2). Available from: http://200.62.146.19/BVRevistas/Paediatrica/v04_n2/pdf/fisiopatologia_adenovirus.pdf
137. Lai C-Y, Lee C-J, Lu C-Y, et al. Adenovirus serotype 3 and 7 infection with acute respiratory failure in children in Taiwan, 2010-2011. *PloS One.* 2013;8:e53614.
138. Tabain I, Ljubin-Sternak S, Cepin-Bogović J, et al. Adenovirus respiratory infections in hospitalized children: clinical findings in relation to species and serotypes. *Pediatr Infect Dis J.* 2012;31:680–4.
139. Freymuth F, Vabret A, Cuvillon-Nimal D, et al. Comparison of multiplex PCR assays and conventional techniques for the diagnostic of respiratory virus infections in children admitted to hospital with an acute respiratory illness. *J Med Virol.* 2006;78:1498–504.
140. Kim SJ, Kim K, Park SB, et al. Outcomes of early administration of cidofovir in non-immunocompromised patients with severe adenovirus pneumonia. *PloS One.* 2015;10:e0122642.
141. Ganapathi L, Arnold A, Jones S, et al. Use of cidofovir in pediatric patients with adenovirus infection. *F1000Research.* 2016;5:758.
142. Hierholzer JC. Adenoviruses in the immunocompromised host. *Clin Microbiol Rev.* 1992;5:262–74.

Bibliografía

143. Ghebremedhin B. Human adenovirus: Viral pathogen with increasing importance. *Eur J Microbiol Immunol*. 2014;4:26–33.
144. González-López JJ, Morcillo-Laiz R, Muñoz-Negrete FJ. Queratoconjuntivitis adenovíricas: actualización. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2013;88:108–15.
145. Tyrrell DA, Bynoe ML. Cultivation of a novel type of common-cold virus in organ cultures. *Br Med J*. 1965;1:1467–70.
146. Weiss SR, Navas-Martin S. Coronavirus Pathogenesis and the Emerging Pathogen Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2005;69:635–64.
147. Calvo C, García-García ML, Pozo F, et al. Considerations on antiviral treatment of suspected influenza infections in hospitalised children. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2016;34:686–7.
148. van der Hoek L, Pyrc K, Jebbink MF, et al. Identification of a new human coronavirus. *Nat Med*. 2004;10:368–73.
149. Parry J. WHO investigates China's fall in SARS cases. *BMJ*. 2003;326:1285.
150. Berry M, Gamielien J, Fielding BC. Identification of New Respiratory Viruses in the New Millennium. *Viruses*. 2015;7:996–1019.
151. Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, et al. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med*. 2012;367:1814–20.
152. Woo PCY, Lau SKP, Chu C, et al. Characterization and complete genome sequence of a novel coronavirus, coronavirus HKU1, from patients with pneumonia. *J Virol*. 2005;79:884–95.
153. Lepiller Q, Barth H, Lefebvre F, et al. High incidence but low burden of coronaviruses and preferential associations between respiratory viruses. *J Clin Microbiol*. 2013;51:3039–46.
154. Ki M. 2015 MERS outbreak in Korea: hospital-to-hospital transmission. *Epidemiol Health* [Internet]. 2015 [cited 2017 Mar 15];37. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4533026/>
155. Organization WH, others. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): summary of current situation, literature update and risk assessment. 2015 [cited 2017 Mar 14]; Available from: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/179184>
156. Shapiro M, London B, Nigri D, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus: review of the current situation in the world. *Disaster Mil Med*. 2016;2:9.

Bibliografía

157. Fehr AR, Channappanavar R, Perlman S. Middle East Respiratory Syndrome: Emergence of a Pathogenic Human Coronavirus. *Annu Rev Med.* 2017;68:387–99.
158. van der Hoek L, Sure K, Ihorst G, et al. Croup Is Associated with the Novel Coronavirus NL63. *PLOS Med.* 2005;2:e240.
159. Esper F, Shapiro ED, Weibel C, et al. Association between a novel human coronavirus and Kawasaki disease. *J Infect Dis.* 2005;191:499–502.
160. Chang L-Y, Chiang B-L, Kao C-L, et al. Lack of association between infection with a novel human coronavirus (HCoV), HCoV-NH, and Kawasaki disease in Taiwan. *J Infect Dis.* 2006;193:283–6.
161. Du L, Tai W, Zhou Y, et al. Vaccines for the prevention against the threat of MERS-CoV. *Expert Rev Vaccines.* 2016;15:1123–34.
162. Oberste MS, Maher K, Kilpatrick DR, et al. Typing of Human Enteroviruses by Partial Sequencing of VP1. *J Clin Microbiol.* 1999;37:1288–93.
163. Holm-Hansen CC, Midgley SE, Fischer TK. Global emergence of enterovirus D68: a systematic review. *Lancet Infect Dis.* 2016;16:e64-75.
164. Schieble JH, Fox VL, Lennette EH. A probable new human picornavirus associated with respiratory diseases. *Am J Epidemiol.* 1967;85:297–310.
165. Oermann CM, Schuster JE, Connors GP, et al. Enterovirus d68. A focused review and clinical highlights from the 2014 U.S. Outbreak. *Ann Am Thorac Soc.* 2015;12:775–81.
166. Poelman R, Schölvink EH, Borger R, et al. The emergence of enterovirus D68 in a Dutch University Medical Center and the necessity for routinely screening for respiratory viruses. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol.* 2015;62:1–5.
167. Calvo C, Cuevas MT, Pozo F, et al. Respiratory Infections by Enterovirus D68 in Outpatients and Inpatients Spanish Children. *Pediatr Infect Dis J.* 2016;35:45–9.
168. Messacar K, Schreiner TL, Maloney JA, et al. A cluster of acute flaccid paralysis and cranial nerve dysfunction temporally associated with an outbreak of enterovirus D68 in children in Colorado, USA. *Lancet Lond Engl.* 2015;385:1662–71.
169. Calvo C, Rodrigo G, Cabrerizo M. Infecciones por enterovirus. [cited 2017 Mar 7]; Available from: <http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/enterovirusseip.pdf>
170. Khetsuriani N, Lamonte-Fowlkes A, Oberst S, et al. Enterovirus surveillance United States, 1970-2005. *Morb Mortal Wkly Rep Surveill Summ Wash DC* 2002. 2006;55:1–20.

171. Tapparel C, Siegrist F, Petty TJ, et al. Picornavirus and enterovirus diversity with associated human diseases. *Infect Genet Evol J Mol Epidemiol Evol Genet Infect Dis*. 2013;14:282–93.
172. Cabrerizo M, Trallero G, Pena MJ, et al. Comparison of epidemiology and clinical characteristics of infections by human parechovirus vs. those by enterovirus during the first month of life. *Eur J Pediatr*. 2015;174:1511–6.
173. Wolthers KC, Benschop KSM, Schinkel J, et al. Human parechoviruses as an important viral cause of sepsislike illness and meningitis in young children. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2008;47:358–63.
174. Vollbach S, Müller A, Drexler JF, et al. Prevalence, type and concentration of human enterovirus and parechovirus in cerebrospinal fluid samples of pediatric patients over a 10-year period: a retrospective study. *Virol J*. 2015;12:199.
175. de Crom SCM, Rossen JWA, van Furth AM, et al. Enterovirus and parechovirus infection in children: a brief overview. *Eur J Pediatr*. 2016;175:1023–9.
176. Zhu F-C, Meng F-Y, Li J-X, et al. Efficacy, safety, and immunology of an inactivated alum-adjuvant enterovirus 71 vaccine in children in China: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*. 2013;381:2024–32.
177. Brand HK, de Groot R, Galama JMD, et al. Infection with multiple viruses is not associated with increased disease severity in children with bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol*. 2012;47:393–400.
178. Jartti T, Söderlund-Venermo M, Hedman K, et al. New molecular virus detection methods and their clinical value in lower respiratory tract infections in children. *Paediatr Respir Rev*. 2013;14:38–45.
179. Pavia AT. Viral Infections of the Lower Respiratory Tract: Old Viruses, New Viruses, and the Role of Diagnosis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2011;52:S284–9.
180. Pathak AK, Adams RH, Shah NC, et al. Persistent human rhinovirus type C infection of the lower respiratory tract in a pediatric cord blood transplant recipient. *Bone Marrow Transplant*. 2013;48:747–8.
181. Kainulainen L, Vuorinen T, Rantakokko-Jalava K, et al. Recurrent and persistent respiratory tract viral infections in patients with primary hypogammaglobulinemia. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126:120–6.
182. Kaiser L, Aubert J-D, Pache J-C, et al. Chronic rhinoviral infection in lung transplant recipients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174:1392–9.
183. Pinky L, Dobrovolny HM. Coinfections of the Respiratory Tract: Viral Competition for Resources. *PloS One*. 2016;11:e0155589.

Bibliografía

184. Cebey-López M, Herberg J, Pardo-Seco J, et al. Viral Co-Infections in Pediatric Patients Hospitalized with Lower Tract Acute Respiratory Infections. *PloS One*. 2015;10:e0136526.
185. Calvo C, García-García ML, Blanco C, et al. Multiple simultaneous viral infections in infants with acute respiratory tract infections in Spain. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol*. 2008;42:268–72.
186. Goka E, Vallely P, Mutton K, et al. Influenza A viruses dual and multiple infections with other respiratory viruses and risk of hospitalisation and mortality. *Influenza Other Respir Viruses*. 2013;7:1079–87.
187. Nitsch-Osuch A, Kuchar E, Topczewska-Cabanek A, et al. Incidence and Clinical Course of Respiratory Viral Coinfections in Children Aged 0-59 Months. *Adv Exp Med Biol*. 2016;905:17–23.
188. Scotta MC, Chakr VCBG, de Moura A. Respiratory viral coinfection and disease severity in children: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Virol*. 2016;80:45–56.
189. Lim FJ, de Klerk N, Blyth CC, et al. Systematic review and meta-analysis of respiratory viral coinfections in children. *Respirology*. 2016;21:648–55.
190. Zimmerman RK, Rinaldo CR, Nowalk MP, et al. Influenza and other respiratory virus infections in outpatients with medically attended acute respiratory infection during the 2011-12 influenza season. *Influenza Other Respir Viruses*. 2014;8:397–405.
191. Bueno Campaña M, Calvo Rey C, Vázquez Álvarez MC, et al. Infecciones virales de vías respiratorias en los primeros seis meses de vida. *An Pediatr (Barc)*. 2008;69:400–5.
192. Kusel MMH, de Klerk NH, Holt PG, et al. Role of respiratory viruses in acute upper and lower respiratory tract illness in the first year of life: a birth cohort study. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25:680–6.
193. van Benten I, Koopman L, Niesters B, et al. Predominance of rhinovirus in the nose of symptomatic and asymptomatic infants. *Pediatr Allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol*. 2003;14:363–70.
194. Advani S, Sengupta A, Forman M, et al. Detecting respiratory viruses in asymptomatic children. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31:1221–6.
195. Wunderink RG. Other community respiratory viruses. *Clin Chest Med*. 2017;38:37–43.
196. Barbi E, Neri E, Ventura A. Nomina sunt consequentia rerum: time for a change in the definition of bronchiolitis? *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2004;158:403.

Bibliografía

197. González de Dios J, Ochoa Sangrador C. Conferencia de Consenso sobre bronquiolitis aguda (I): metodología y recomendaciones. *An Pediatr (Barc)*. 2010;72:221.e1-221.e33.
198. Haynes AK, Prill MM, Iwane MK, et al. Respiratory syncytial virus--United States, July 2012-June 2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2014;63:1133–6.
199. Haynes AK, Manangan AP, Iwane MK, et al. Respiratory syncytial virus circulation in seven countries with Global Disease Detection Regional Centers. *J Infect Dis*. 2013;208:S246-254.
200. Calvo C, Pozo F, García-García ML, et al. Detection of new respiratory viruses in hospitalized infants with bronchiolitis: a three-year prospective study. *Acta Paediatr Oslo Nor 1992*. 2010;99:883–7.
201. Hasegawa K, Tsugawa Y, Brown DFM, et al. Trends in bronchiolitis hospitalizations in the United States, 2000-2009. *Pediatrics*. 2013;132:28–36.
202. Berger TM, Aebi C, Duppenhaler A, et al. Prospective population-based study of RSV-related intermediate care and intensive care unit admissions in Switzerland over a 4-year period (2001-2005). *Infection*. 2009;37:109–16.
203. Bronchiolitis in children: diagnosis and management | Guidance and guidelines | NICE [Internet]. [cited 2017 Mar 15]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng9?unlid=32377973020173485245>
204. Quintero DR, Gershon WM. Diagnosis and treatment of infants with bronchiolitis. *J Clin Outcomes Manag*. 2007;14:205–10.
205. Meissner HC. Viral Bronchiolitis in Children. *N Engl J Med*. 2016;374:62–72.
206. Boyce TG, Mellen BG, Mitchel EF, et al. Rates of hospitalization for respiratory syncytial virus infection among children in medicaid. *J Pediatr*. 2000;137:865–70.
207. Straňák Z, Saliba E, Kosma P, et al. Predictors of RSV LRTI Hospitalization in Infants Born at 33 to 35 Weeks Gestational Age: A Large Multinational Study (PONI). *PloS One*. 2016;11:e0157446.
208. Kristensen K, Stensballe LG, Bjerre J, et al. Risk factors for respiratory syncytial virus hospitalisation in children with heart disease. *Arch Dis Child*. 2009;94:785–9.
209. Gil-Prieto R, Gonzalez-Escalada A, Marín-García P, et al. Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis in Children up to 5 Years of Age in Spain: Epidemiology and Comorbidities. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94:e831.
210. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet Lond Engl*. 2012;380:2095–128.

Bibliografía

211. Bont L, Checchia PA, Fauroux B, et al. Defining the Epidemiology and Burden of Severe Respiratory Syncytial Virus Infection Among Infants and Children in Western Countries. *Infect Dis Ther*. 2016;5:271–98.
212. Byington CL, Wilkes J, Korgenski K, et al. Respiratory Syncytial Virus–Associated Mortality in Hospitalized Infants and Young Children. *Pediatrics*. 2015;135:e24–31.
213. Fleming DM, Pannell RS, Cross KW. Mortality in children from influenza and respiratory syncytial virus. *J Epidemiol Community Health*. 2005;59:586–90.
214. Nokes D, Ngama M, Bett A, et al. Incidence and severity of respiratory syncytial virus pneumonia in rural Kenyan children identified through hospital surveillance. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2009;49:1341–9.
215. Figueras-Aloy J, Carbonell-Estrany X, Quero-Jiménez J, et al. FLIP-2 Study: risk factors linked to respiratory syncytial virus infection requiring hospitalization in premature infants born in Spain at a gestational age of 32 to 35 weeks. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27:788–93.
217. Florin TA, Plint AC, Zorc JJ. Viral bronchiolitis. *Lancet Lond Engl*. 2017;389:211–24.
218. Pérez-Yarza EG, Moreno A, Lázaro P, et al. The association between respiratory syncytial virus infection and the development of childhood asthma: a systematic review of the literature. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26:733–9.
219. Handforth J, Friedland JS, Sharland M. Basic epidemiology and immunopathology of RSV in children. *Paediatr Respir Rev*. 2000;1:210–4.
220. Coffin SE. Bronchiolitis: in-patient focus. *Pediatr Clin North Am*. 2005;52:1047–1057.
220. Swingle GH, Hussey GD, Zwarenstein M. Duration of illness in ambulatory children diagnosed with bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2000;154:997–1000.
221. Ferrés J, Mangues M, Farre R. Adrenalina subcutánea versus salbutamol inhalado en el tratamiento de la crisis asmática infantil. *An Esp Pediatr (Barc)* 1987;27:37–42.
222. Schroeder AR, Mansbach JM, Stevenson M, et al. Apnea in children hospitalized with bronchiolitis. *Pediatrics*. 2013;132:e1194-1201.
223. Esposito S, Salice P, Bosis S, et al. Altered cardiac rhythm in infants with bronchiolitis and respiratory syncytial virus infection. *BMC Infect Dis*. 2010;10:305.
224. Parra A, Jiménez C, Hernández S, et al. Bronquirolitis: artículo de revisión. *Neumol Pediatr*. 2013;8:95–101.

Bibliografía

225. González de Dios J, Ochoa Sangrador C, Grupo de Revisión del Proyecto aBREVIADo (BRonquiolitis-Estudio de Variabilidad, Idoneidad y Adecuación). [Consensus conference on acute bronchiolitis (IV): Treatment of acute bronchiolitis. Review of scientific evidence]. *An Pediatr (Barc)*. 2010;72:285.e1-285.e42.
226. Martínez García L, Pardo-Hernandez H, Alonso-Coello P. ¿Es urgente actualizar las guías de práctica clínica españolas para el tratamiento de la bronquiolitis aguda? *An Pediatr*. 2016;85:114.
227. Cunningham S, Rodriguez A, Adams T, et al. Oxygen saturation targets in infants with bronchiolitis (BIDS): a double-blind, randomised, equivalence trial. *Lancet Lond Engl*. 2015;386:1041–8.
228. Gadomski AM, Scribani MB. Bronchodilators for bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(6):CD001266.
229. Skjerven HO, Hunderi JOG, Brüggmann-Pieper SK, et al. Racemic adrenaline and inhalation strategies in acute bronchiolitis. *N Engl J Med*. 2013;368:2286–93.
230. Fernandes RM, Bialy LM, Vandermeer B, et al. Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(6):CD004878.
231. Liu F, Ouyang J, Sharma AN, et al. Leukotriene inhibitors for bronchiolitis in infants and young children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(3):CD010636.
232. Heikkilä P, Korppi M. Nebulised hypertonic saline inhalations do not shorten hospital stays in infants with bronchiolitis. *Acta Paediatr*. 2016;105:1036–8.
233. Baron J, El-Chaar G. Hypertonic Saline for the Treatment of Bronchiolitis in Infants and Young Children: A Critical Review of the Literature. *J Pediatr Pharmacol Ther JPPT*. 2016;21:7–26.
234. Esposito S, Pietro GD. Respiratory syncytial virus vaccines: an update on those in the immediate pipeline. *Future Microbiol*. 2016;11:1479–90.
235. Mazur NI, Martínón-Torres F, Baraldi E, et al. Lower respiratory tract infection caused by respiratory syncytial virus: current management and new therapeutics. *Lancet Respir Med*. 2015;3:888–900.
236. Vandini S, Faldella G, Lanari M. Latest options for treatment of bronchiolitis in infants. *Expert Rev Respir Med*. 2016;10:453–61.
237. Ducharme FM, Tse SM, Chauhan B. Diagnosis, management, and prognosis of preschool wheeze. *Lancet Lond Engl*. 2014;383:1593–604.
238. Mallol J, Solé D, Garcia-Marcos L, et al. Prevalence, Severity, and Treatment of Recurrent Wheezing During the First Year of Life: A Cross-Sectional Study of 12,405 Latin American Infants. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2016;8:22–31.

239. Nenna R, Ferrara M, Nicolai A, et al. Viral load in infants hospitalized for respiratory syncytial virus bronchiolitis correlates with recurrent wheezing at thirty-six-month follow-up. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34:1131–2.
240. Bhatt J. Recurrent wheeze in pre-school children [Internet]. *BJFM*. 2013 [cited 2017 Mar 16]. Available from: https://www.bjfm.co.uk/recurrent_wheeze_in_preschool_children_86101.aspx
241. Brand PLP, Baraldi E, Bisgaard H, et al. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. *Eur Respir J*. 2008;32:1096–110.
242. Mallol J, García-Marcos L, Solé D, et al. International prevalence of recurrent wheezing during the first year of life: variability, treatment patterns and use of health resources. *Thorax*. 2010;65:1004–9.
243. Mallol J. Asma del lactante: bases para el diagnóstico y tratamiento. *Pulmão RJ*. 2013;22:48–52.
244. Martinez FD. What have we learned from the Tucson Children's Respiratory Study? *Paediatr Respir Rev*. 2002;3:193–7.
245. Stick SM, Burton PR, Gurrin L, et al. Effects of maternal smoking during pregnancy and a family history of asthma on respiratory function in newborn infants. *Lancet Lond Engl*. 1996;348:1060–4.
246. Castro-Rodriguez JA, Garcia-Marcos L. Wheezing and Asthma in childhood: an epidemiology approach. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2008;36:280–90.
247. Castro-Rodríguez JA. ¿Cómo evaluar el riesgo de asma bronquial en lactantes y preescolares? *Arch Bronconeumol*. 2006;42(9):453–456.
248. Ubeda Sansano MI, Murcia García J. Pautas de actuación ante un niño menor de cuatro años con sibilancias. *FAPap Monográficos Respir*. 2015;1:37–45.
249. Castro-Rodríguez JA, Holberg CJ, Wright AL, et al. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:1403–6.
250. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, et al. Atopic characteristics of children with recurrent wheezing at high risk for the development of childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114:1282–7.
251. Castro-Rodriguez JA. The Asthma Predictive Index: a very useful tool for predicting asthma in young children. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126:212–6.
252. Warner JO, Naspitz CK. Third International Pediatric Consensus statement on the management of childhood asthma. International Pediatric Asthma Consensus Group. *Pediatr Pulmonol*. 1998;25:1–17.

253. García García ML G, Calvo C. Virus y asma. [Internet]. 2008 [cited 2017 Mar 17]. Available from:
http://www.pap.es/Empty/PAP/front/Articulos/Imprimir/_OrCjUxDG4cq2wieEztNY-dlo0BffMizm
254. Lasso-Pirot A, Delgado-Villalta S, Spanier AJ. Early childhood wheezers: identifying asthma in later life. *J Asthma Allergy*. 2015;8:63–73.
255. Pazmiño FA, Navarrete-Jiménez ML. Immunologic mechanisms involved in the pathology of allergic asthma. *Rev Fac Med*. 2014;62:265–277.
256. Pacheco-Gonzalez RM, Mallol J, Solé D, et al. Factors associated with the time to the first wheezing episode in infants: a cross-sectional study from the International Study of Wheezing in Infants (EISL). *NPJ Prim Care Respir Med*. 2016;26:15077.
257. Duan C, Wang M, Ma X, et al. Association between maternal smoking during pregnancy and recurrent wheezing in infancy: evidence from a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8:6755–61.
258. Garcia-Marcos L, Mallol J, Solé D, et al. International study of wheezing in infants: risk factors in affluent and non-affluent countries during the first year of life: Risk factors for wheezing in infants. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010;21:878–88.
259. Been JV, Lugtenberg MJ, Smets E, et al. Preterm Birth and Childhood Wheezing Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Lanphear BP, editor. PLoS Med*. 2014;11:e1001596.
260. Kusel MMH, de Klerk NH, Keadze T, et al. Early-life respiratory viral infections, atopic sensitization, and risk of subsequent development of persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119:1105–10.
261. Dogaru CM, Nyffenegger D, Pescatore AM, et al. Breastfeeding and childhood asthma: systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol*. 2014;179:1153–67.
262. Tenero L, Piazza M, Piacentini G. Recurrent wheezing in children. *Transl Pediatr*. 2016;5:31–6.
263. Lemanske RF. The childhood origins of asthma (COAST) study. *Pediatr Allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol*. 2002;13:38–43.
264. Rossi GA, Colin AA. Infantile respiratory syncytial virus and human rhinovirus infections: respective role in inception and persistence of wheezing. *Eur Respir J*. 2015;45:774–89.
265. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet Lond Engl*. 1999;354:541–5.

Bibliografía

266. Sigurs N, Gustafsson PM, Bjarnason R, et al. Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy and asthma and allergy at age 13. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:137–41.
267. Lemanske RF, Jackson DJ, Gangnon RE, et al. Rhinovirus illnesses during infancy predict subsequent childhood wheezing. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116:571–7.
268. Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, et al. Wheezing Rhinovirus Illnesses in Early Life Predict Asthma Development in High-Risk Children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178:667–72.
269. van der Gughten AC, van der Zalm MM, Uiterwaal CSPM, et al. Human rhinovirus and wheezing: short and long-term associations in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32:827–33.
270. García-García ML, Calvo C, Casas I, et al. Human metapneumovirus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma at age 5. *Pediatr Pulmonol*. 2007;42:458–64.
271. Del Rosal T, García-García ML, Calvo C, et al. Recurrent wheezing and asthma after bocavirus bronchiolitis. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2016;44:410–4.
272. Coiras MT, Pérez-Breña P, García ML, et al. Simultaneous detection of influenza A, B, and C viruses, respiratory syncytial virus, and adenoviruses in clinical samples by multiplex reverse transcription nested-PCR assay. *J Med Virol*. 2003;69:132–44.
273. Coiras MT, Aguilar JC, García ML, et al. Simultaneous detection of fourteen respiratory viruses in clinical specimens by two multiplex reverse transcription nested-PCR assays. *J Med Virol*. 2004;72:484–95.
274. van der Zalm MM, Uiterwaal CSPM, Wilbrink B, et al. Respiratory pathogens in respiratory tract illnesses during the first year of life: a birth cohort study. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28:472–6.
275. Sarna M, Ware RS, Sloots TP, et al. The burden of community-managed acute respiratory infections in the first 2-years of life. *Pediatr Pulmonol*. 2016;51:1336–46.
276. Hall CB, Weinberg GA, Iwane MK, et al. The Burden of Respiratory Syncytial Virus Infection in Young Children. *N Engl J Med*. 2009;360:588–98.
277. Miller EK, Gebretsadik T, Carroll KN, et al. Viral etiologies of infant bronchiolitis, croup and upper respiratory illness during 4 consecutive years. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32:950–5.
278. Rhedin S, Lindstrand A, Rotzén-Östlund M, et al. Clinical utility of PCR for common viruses in acute respiratory illness. *Pediatrics*. 2014;133:e538-545.

279. Lee W-M, Lemanske RF, Evans MD, et al. Human rhinovirus species and season of infection determine illness severity. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186:886–91.
280. Gern JE. The ABCs of rhinoviruses, wheezing, and asthma. *J Virol*. 2010;84:7418–26.
281. Rudan I, Boschi-Pinto C, Biloglav Z, et al. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia. *Bull World Health Organ*. 2008;86:408–16.
282. Nair H, Simões EAF, Rudan I, et al. Global and regional burden of hospital admissions for severe acute lower respiratory infections in young children in 2010: a systematic analysis. *Lancet Lond Engl*. 2013;381:1380–90.
283. Díez Domingo J, Ridao López M, Úbeda Sansano I, et al. Incidencia y costes de la hospitalización por bronquiolitis y de las infecciones por virus respiratorio sincitial en la Comunidad Valenciana. Años 2001 y 2002. *An Pediatr (Barc)*. 2006;65:325–30.
284. Hervás D, Reina J, Yañez A, et al. Epidemiology of hospitalization for acute bronchiolitis in children: differences between RSV and non-RSV bronchiolitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012;31:1975–81.
285. Svensson C, Berg K, Sigurs N, et al. Incidence, risk factors and hospital burden in children under five years of age hospitalised with respiratory syncytial virus infections. *Acta Paediatr*. 2015;104:922–6.
286. Snodgrass AM, Tan PT, Soh SE, et al. Tobacco smoke exposure and respiratory morbidity in young children. *Tob Control*. 2016;25:e75–82.
287. Anders KL, Nguyen HL, Nguyen NM, et al. Epidemiology and virology of acute respiratory infections during the first year of life: a birth cohort study in Vietnam. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34:361–70.
288. Bosis S, Esposito S, Niesters HGM, et al. Role of respiratory pathogens in infants hospitalized for a first episode of wheezing and their impact on recurrences. *Clin Microbiol Infect* 2008;14:677–84.
289. Yorita KL, Holman RC, Sejvar JJ, et al. Infectious disease hospitalizations among infants in the United States. *Pediatrics*. 2008;121:244–52.
290. Martínez-Roig A, Salvadó M, Caballero-Rabasco MA, et al. Coinfección vírica en las infecciones respiratorias infantiles. *Arch Bronconeumol*. 2015;51:5–9.
291. Guerrier G, Goyet S, Chheng ET, et al. Acute viral lower respiratory tract infections in Cambodian children: clinical and epidemiologic characteristics. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32:e8-13.
292. García CG, Bhore R, Soriano-Fallas A, et al. Risk Factors in Children Hospitalized With RSV Bronchiolitis Versus Non-RSV Bronchiolitis. *Pediatrics*. 2010;126:e1453–60.

293. De Paulis M, Gilio AE, Ferraro AA, et al. Severity of viral coinfection in hospitalized infants with respiratory syncytial virus infection. *J Pediatr (Rio J)*. 2011;87:307–13.
294. Midulla F, Scagnolari C, Bonci E, et al. Respiratory syncytial virus, human bocavirus and rhinovirus bronchiolitis in infants. *Arch Dis Child*. 2010;95:35–41.
295. Prodhan P, Sharoor-Karni S, Lin J, et al. Predictors of respiratory failure among previously healthy children with respiratory syncytial virus infection. *Am J Emerg Med*. 2011;29:168–73.
296. Papenburg J, Hamelin M-È, Ouhoummane N, et al. Comparison of risk factors for human metapneumovirus and respiratory syncytial virus disease severity in young children. *J Infect Dis*. 2012;206:178–89.
297. Nyquist AC, Gonzales R, Steiner JF, et al. Antibiotic prescribing for children with colds, upper respiratory tract infections, and bronchitis. *JAMA*. 1998;279:875–7.
298. Hersh AL, Shapiro DJ, Pavia AT, et al. Antibiotic prescribing in ambulatory pediatrics in the United States. *Pediatrics*. 2011;128:1053–61.
299. De Luca M, Donà D, Montagnani C, et al. Antibiotic Prescriptions and Prophylaxis in Italian Children. Is It Time to Change? Data from the ARPEC Project. *PloS One*. 2016;11:e0154662.
300. Cebey-López M, Pardo-Seco J, Gómez-Carballa A, et al. Bacteremia in Children Hospitalized with Respiratory Syncytial Virus Infection. *PLoS ONE*. 2016;11:e0146599.
301. Calvo C, García-García ML, Blanco C, et al. Role of rhinovirus in hospitalized infants with respiratory tract infections in Spain. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26:904–8.
302. da Silva ER, Pitrez MCP, Arruda E, et al. Severe lower respiratory tract infection in infants and toddlers from a non-affluent population: viral etiology and co-detection as risk factors. *BMC Infect Dis*. 2013;13:41.
303. Homaira N, Luby SP, Hossain K, et al. Respiratory viruses associated hospitalization among children aged < 5 years in Bangladesh:2010-2014. *PLoS ONE* 2016 ;11:e0147982
304. Tran DN, Trinh QD, Pham NTK, et al. Clinical and epidemiological characteristics of acute respiratory virus infections in Vietnamese children. *Epidemiol Infect*. 2016;144:527–36.
305. Falkenstein-Hagander K, Månsson A-S, Redmo J, et al. Viral aetiology and clinical outcomes in hospitalised infants presenting with respiratory distress. *Acta Paediatr Oslo Nor*. 2014;103:625–9.

306. Goka EA, Vallely PJ, Mutton KJ, et al. Single and multiple respiratory virus infections and severity of respiratory disease: a systematic review. *Paediatr Respir Rev*. 2014;15:363–70.
307. Frobert E, Escuret V, Javouhey E, et al. Respiratory viruses in children admitted to hospital intensive care units: evaluating the CLART® Pneumovir DNA array. *J Med Virol*. 2011;83:150–5.
308. Cebeý-López M, Herberg J, Pardo-Seco J, et al. Does Viral Co-Infection Influence the Severity of Acute Respiratory Infection in Children? *PloS One*. 2016;11:e0152481.
309. Calvo C, García-García ML, Pozo F, et al. Respiratory syncytial virus coinfections with rhinovirus and human bocavirus in hospitalized children. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94:e1788.
310. Asner SA, Science ME, Tran D, et al. Clinical disease severity of respiratory viral co-infection versus single viral infection: a systematic review and meta-analysis. *PloS One*. 2014;9:e99392.
311. Oddy WH, Sly PD, de Klerk NH, et al. Breast feeding and respiratory morbidity in infancy: a birth cohort study. *Arch Dis Child*. 2003;88:224–8.
312. Belanger K, Beckett W, Triche E, et al. Symptoms of Wheeze and Persistent Cough in the First Year of Life: Associations with Indoor Allergens, Air Contaminants, and Maternal History of Asthma. *Am J Epidemiol*. 2003;158:195–202.
313. Bercedo-Sanz A, Lastra-Martínez L, Pellegrini-Belinchón J, et al. Wheezing and risk factors in the first year of life in Cantabria, Spain. The EISL study. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2015;43:543–52.
314. Alvarez-Alvarez I, Niu H, Aguinaga-Ontoso I, et al. Prevalence and risk factors for wheezing in infants in the region of Pamplona, Spain. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2016;44:415–21.
315. Pérez Tarazona S, Alfonso Diego J, Amat Madramany A, et al. Incidence of wheezing and associated risk factors in the first 6 months of life of a cohort in Valencia (Spain). *An Pediatr (Barc)*. 2010;72:19–29.
316. Visser CAN, Garcia-Marcos L, Eggink J, et al. Prevalence and risk factors of wheeze in Dutch infants in their first year of life. *Pediatr Pulmonol*. 2010;45:149–56.
317. Bessa OAAC, Leite ÁJM, Solé D, et al. Prevalence and risk factors associated with wheezing in the first year of life. *J Pediatr (Rio J)*. 2014;90:190–6.
318. Belyhun Y, Amberbir A, Medhin G, et al. Prevalence and risk factors of wheeze and eczema in 1-year-old children: the Butajira birth cohort, Ethiopia. *Clin Exp Allergy*. 2010;40:619–26.

319. Henderson J, Granell R, Heron J, et al. Associations of wheezing phenotypes in the first 6 years of life with atopy, lung function and airway responsiveness in mid-childhood. *Thorax*. 2008;63:974–80.
320. Teeratakulpisarn J, Pientong C, Ekalaksananan T, et al. Rhinovirus infection in children hospitalized with acute bronchiolitis and its impact on subsequent wheezing or asthma: a comparison of etiologies. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2014;32:226–34.
321. Rinawi F, Kassis I, Tamir R, et al. Bronchiolitis in young infants: is it a risk factor for recurrent wheezing in childhood? *World J Pediatr WJP*. 2017;13:41–8.
322. Mallol J, Andrade R, Auger F, et al. Wheezing during the first year of life in infants from low-income population: a descriptive study. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2005;33:257–63.
323. Mallol J. Asma del lactante: actualización. *Rev Médica Clínica Las Condes*. 2017;37–44.
324. Busse WW, Lemanske RF, Gern JE. The Role of Viral Respiratory Infections in Asthma and Asthma Exacerbations. *Lancet*. 2010;376:826–34.
325. Bacharier LB, Boner A, Carlsen K-H, et al. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. *Allergy*. 2008;63:5–34.
326. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, et al. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med*. 1995;332:133–8.
327. Savenije OEM, Kerkhof M, Koppelman GH, et al. Predicting who will have asthma at school age among preschool children. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130:325–31.
328. Kappelle L, Brand PLP. Severe episodic viral wheeze in preschool children: High risk of asthma at age 5-10 years. *Eur J Pediatr*. 2012;171:947–54.
329. Caudri D, Savenije OEM, Smit HA, et al. Perinatal risk factors for wheezing phenotypes in the first 8 years of life. *Clin Exp Allergy*. 2013;43:1395–405.
330. Martinez FD, Morgan WJ, Wright AL, et al. Initial airway function is a risk factor for recurrent wheezing respiratory illnesses during the first three years of life. Group Health Medical Associates. *Am Rev Respir Dis*. 1991;143:312–6.
331. Hoo A-F, Dezateux C, Hanrahan JP, et al. Sex-specific prediction equations for Vmax(FRC) in infancy: a multicenter collaborative study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:1084–92.
332. Taussig LM, Wright AL, Holberg CJ, et al. Tucson children's respiratory study: 1980 to present. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111:661–75.

333. Puig C, Fríguls B, Gómez M, et al. Relación entre las infecciones respiratorias de vías bajas durante el primer año de vida y el desarrollo de asma y sibilancias en niños. *Arch Bronconeumol*. 2010;46:514–21.
334. Barreto ML, Cunha SS, Fiaccone R, et al. Poverty, dirt, infections and non-atopic wheezing in children from a Brazilian urban center. *Respir Res*. 2010;11:167.
335. Caudri D, Wijga A, Schipper CMA, et al. Predicting the long-term prognosis of children with symptoms suggestive of asthma at preschool age. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124:903–910.e7.
336. Aranda CS, Wandalsen G, Fonzar L, et al. Risk factors for recurrent wheezing--International Study of Wheezing in Infants (EISL) phase 3. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2016;44:3–8.
337. Carroll KN, Gebretsadik T, Griffin MR, et al. Maternal asthma and maternal smoking are associated with increased risk of bronchiolitis during infancy. *Pediatrics*. 2007;119:1104–12.
338. Carroll KN, Gebretsadik T, Minton P, et al. Influence of maternal asthma on the cause and severity of infant acute respiratory tract infections. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129:1236–42.
339. van der Mark LB, van Wonderen KE, Mohrs J, et al. Predicting asthma in preschool children at high risk presenting in primary care: development of a clinical asthma prediction score. *Prim Care Respir J J*. 2014;23:52–9.
340. Jones LL, Hashim A, McKeever T, et al. Parental and household smoking and the increased risk of bronchitis, bronchiolitis and other lower respiratory infections in infancy: systematic review and meta-analysis. *Respir Res*. 2011;12:5.
341. Burrows B, Bloom JW, Traver GA, et al. The course and prognosis of different forms of chronic airways obstruction in a sample from the general population. *N Engl J Med*. 1987;317:1309–14.
342. Gilliland FD. Maternal smoking during pregnancy, environmental tobacco smoke exposure and childhood lung function. *Thorax*. 2000;55:271–6.
343. Oberg M, Jaakkola MS, Woodward A, et al. Worldwide burden of disease from exposure to second-hand smoke: a retrospective analysis of data from 192 countries. *Lancet Lond Engl*. 2011;377:139–46.
344. Fríguls B, García-Algar Ó, Puig C, et al. Exposición prenatal y posnatal al tabaco y síntomas respiratorios y alérgicos en los primeros años de vida. *Arch Bronconeumol*. 2009;45:585–90.
345. Halcken S. Prevention of allergic disease in childhood: clinical and epidemiological aspects of primary and secondary allergy prevention. *Pediatr Allergy Immunol*. 2004;15 Suppl 16:4–5, 9–32.

346. Caudri D, Wijga A, Scholtens S, et al. Early daycare is associated with an increase in airway symptoms in early childhood but is no protection against asthma or atopy at 8 years. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180:491–8.
347. Section on Breastfeeding. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics*. 2012;129:e827-841.
348. Dick S, Friend A, Dynes K, et al. A systematic review of associations between environmental exposures and development of asthma in children aged up to 9 years. *BMJ Open*. 2014;4:e006554.
349. Kull I, Wickman M, Lilja G, et al. Breast feeding and allergic diseases in infants-a prospective birth cohort study. *Arch Dis Child*. 2002;87:478–81.
350. Gdalevich M, Mimouni D, Mimouni M. Breast-feeding and the risk of bronchial asthma in childhood: a systematic review with meta-analysis of prospective studies. *J Pediatr*. 2001;139:261–6.
351. Pérez-Yarza EG, Moreno-Galdó A, Ramilo O, et al. Risk factors for bronchiolitis, recurrent wheezing, and related hospitalization in preterm infants during the first year of life. *Pediatr Allergy Immunol*. 2015;26:797–804.
352. Carbonell-Estrany X, Pérez-Yarza EG, García LS, et al. Long-Term Burden and Respiratory Effects of Respiratory Syncytial Virus Hospitalization in Preterm Infants-The SPRING Study. *PloS One*. 2015;10:e0125422.
353. Escobar GJ, Ragins A, Li SX, et al. Recurrent wheezing in the third year of life among children born at 32 weeks' gestation or later: relationship to laboratory-confirmed, medically attended infection with respiratory syncytial virus during the first year of life. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2010;164:915–22.
354. Jackson DJ, Lemanske RF. The role of respiratory virus infections in childhood asthma inception. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2010;30:513–22.
355. Régnier SA, Huels J. Association between respiratory syncytial virus hospitalizations in infants and respiratory sequelae: systematic review and meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32:820–6.
356. Bartz H, Büning-Pfaue F, Türkel O, et al. Respiratory syncytial virus induces prostaglandin E2, IL-10 and IL-11 generation in antigen presenting cells. *Clin Exp Immunol*. 2002;129:438–45.
357. Lemanske RF. Issues in understanding pediatric asthma: Epidemiology and genetics. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109:S521–4.
358. Openshaw PJM, Yamaguchi Y, Tregoning JS. Childhood infections, the developing immune system, and the origins of asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114:1275–7.

Bibliografía

359. Fauroux B, Simões EAF, Checchia PA, et al. The Burden and Long-term Respiratory Morbidity Associated with Respiratory Syncytial Virus Infection in Early Childhood. *Infect Dis Ther.* 2017;6:173-197
360. Henderson J, Hilliard TN, Sherrieff A, et al. Hospitalization for RSV bronchiolitis before 12 months of age and subsequent asthma, atopy and wheeze: a longitudinal birth cohort study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2005;16:386-92.
361. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, et al. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161:1501-7.
362. Sigurs N, Aljassim F, Kjellman B, et al. Asthma and allergy patterns over 18 years after severe RSV bronchiolitis in the first year of life. *Thorax.* 2010;65:1045-52.
363. Mommers M, Thijs C, Stelma F, et al. Timing of infection and development of wheeze, eczema, and atopic sensitization during the first 2 yr of life: the KOALA Birth Cohort Study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010;21:983-9.
364. Bacharier LB, Cohen R, Schweiger T, et al. Determinants of asthma after severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130:91-100.e3.
365. Carroll KN, Wu P, Gebretsadik T, et al. The severity-dependent relationship of infant bronchiolitis on the risk and morbidity of early childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123:1055-1061, 1061.e1.
366. Balekian DS, Linnemann RW, Hasegawa K, et al. Cohort Study of Severe Bronchiolitis during Infancy and Risk of Asthma by Age 5 Years. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5:92-6.
367. Beigelman A, Bacharier LB. The role of early life viral bronchiolitis in the inception of asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2013;13:211-6.
368. Midulla F, Pierangeli A, Cangiano G, et al. Rhinovirus bronchiolitis and recurrent wheezing: 1-year follow-up. *Eur Respir J.* 2012;39:396-402.
369. Backman K, Piippo-Savolainen E, Ollikainen H, et al. Increased asthma risk and impaired quality of life after bronchiolitis or pneumonia in infancy. *Pediatr Pulmonol.* 2014;49:318-25.

VIII. ANEXOS

Nº Historia

- Número:
- Código identificativo de la madre:
- N^a Historia madre:
- Edad madre:
- País de origen:
- Años en España:
- Teléfonos de contacto:
- Madre: ☐ Sin estudios ☐ Primarios ☐ Secundarios ☐ Universitarios
- Padre: ☐ Sin estudios ☐ Primarios ☐ Secundarios ☐ Universitarios
- Número de embarazos previos/ abortos/ hijos vivos (sin contar el actual):
- Enfermedades previas de interés maternas o paternas:
 - Asma ☐ Si ☐ No Asma ☐ Si ☐ No
 - Atopia ☐ Si ☐ No Atopia ☐ Si ☐ No
 - (Rinitis/ conjuntivitis/ dermatitis atópica)
- Enfermedades de interés en la familia materna y paterna del niño:
 - Asma ☐ Si ☐ No
 - Atopia ☐ Si ☐ No (Rinitis/ conjuntivitis/ dermatitis atópica)
- Número de hermanos del niño:

	Edad	Sexo	Enfermedades de interés (respiratorias, asma, alergias,...)	Asistencia guardería /colegio
1 ^{er} hijo				
2 ^o hijo				
3 ^{er} hijo				
4 ^o hijo				

- 249

Anexos

- Cuidadores (distintos de los padres): ☐ Si ☐ No
 - ¿conviven con el niño? ☐ Si ☐ No
- Fumadores en el domicilio:
 - Madre ☐ Si ☐ No. Durante el embarazo: ☐ Si ☐ No
 - Padre ☐ Si ☐ No
 - Otros convivientes ☐ Si ☐ No
- ¿Recibe el RN Palivizumab antes del alta? ☐ Si ☐ No nº dosis:

ANEXO 2: CUESTIONARIO DE VISITA POR INFECCIÓN RESPIRATORIA LEVE

CODIGO IDENTIFICATIVO DEL PACIENTE:

FECHA: MESES DE VIDA:

ASISTENCIA A GUARDERÍA : SI NO

CUIDADORES: (incluidos abuelos): SI NO
 • <20 años 20-60 años >60 años

CONVIVIENTES HOGAR (confirmar 1ª llamada):

HERMANOS GUARDERÍA (confirmar 1ª llamada):

ALIMENTACIÓN: LM LA L MIXTA

FUMADORES EN EL DOMICILIO: SI NO MASCOTAS DOMICILIO: SI NO

MEDICACIÓN DESDE ÚLTIMA VISITA: BRONCODILATADORES: SI NO. CORTICOIDES

ORALES: SI NO. CORTICOIDES INHALADOS: SI NO MONTELUKAST: SI

NO OTROS: SI NO

PALIVIZUMAB: SI NO nº dosis:

CALENDARIO VACUNAL AL DÍA:SI NO VACUNA ANTIGRIPIAL: SI NO

SÍNTOMAS RESPIRATORIOS: (suficiente con uno que no sea rinorrea)

- Fiebre ☐ Si ☐ No

- Temperatura mayor de 38°C rectal en menores de 3 meses
- Temperatura mayor de 38°C axilar en mayores de 3 meses
- Duración total de la fiebre en días:

-Mucosidad nasal abundante ☐ Si ☐ No

-Tos ☐ Si ☐ No

- Dificultad respiratoria, fatiga ☐ Si ☐ No

SÍNTOMAS NO RESPIRATORIOS INESPECÍFICOS (deben cumplir al menos 2 de los 5)

☐ Si ☐ No

- Rechazo de las tomas (al menos 3 tomas en el mismo día)
- Vómitos (no regurgitaciones)
- Diarrea
- Letargia o decaimiento
- Irritabilidad

INFECCIÓN RESPIRATORIA: ☐ Si ☐ No

RX TÓRAX: ☐ Normal ☐ Infiltrado/atelectasia ☐ No realizada

ESTUDIO VIROLÓGICO:

☐ Virus (-) ☐ Virus positivo (+) COINFECCIÓN VIRAL: ☐ Si ☐ No

TIPO DE VIRUS:

DIAGNÓSTICO:

Infección respiratoria vías altas

Laringitis

Anexos

Bronquiolitis

Episodio recurrente de sibilancias

Neumonía

Otros

TRATAMIENTO

Broncodilatadores ☐ Si ☐ No

Inicio Corticoides inhalados ☐ Si ☐ No

Ingreso ☐ Si ☐ No

Corticoides orales ☐ Si ☐ No

Inicio Montelukast ☐ Si ☐ No

ANEXO 3: FICHA RESPIRATORIA EN INFECCIONES GRAVES

<div>Código identificativo del paciente</div>

Fecha de nacimiento:

Fecha de Ingreso:

Fecha de alta (por causa respiratoria):

Sexo:

A Personales:

- | | | |
|-----------------|-----|-------------------|
| - Prematuridad: | sem | Edad cronológica: |
| - Atopia/ asma: | | |
| - Otros: | | |

A.familiares 1º grado: ASMA/atopia:

Temperatura máxima (aquí o en casa):

Duración de la fiebre (desde el comienzo):

Días desde inicio de fiebre a ingreso:

Sat O₂ mínima:

Duración de la oxigenoterapia:

Tratamiento antibiótico: SI / NO

Radiografía de tórax:

- | | |
|--|------------|
| - normal | |
| - hiperinsuflación bilateral | |
| - infiltrados perihiliares/peribronquiales | |
| - infiltrado lobar | |
| - infiltrado segmentario | |
| - atelectasia | - derrame: |

Diagnóstico principal:

Otros Diagnósticos:

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS:

Hemograma:

Hemocultivo:

PCR:

Otros:

ASPIRADO NASOFARÍNGEO:

ANEXO 4: INFORME DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN Y DE BIENESTAR ANIMAL. INSTITUTO DE SALUD CARLOS III



COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN Y DE BIENESTAR ANIMAL

Informe

INFORME

Nº: CEI PI 15_2012-v2

El Comité de Ética de la Investigación y de Bienestar Animal del Instituto de Salud Carlos III ha revisado el proyecto titulado **“Microbioma viral en pacientes pediátricos con infección aguda grave del tracto respiratorio inferior”**

remitido por la investigadora: **Inmaculada Casas**
del **Centro Nacional de Microbiología (CNM)**.

La citada revisión tiene por objeto comprobar que se cumplen los requisitos éticos y legales exigibles en las investigaciones que utilizan seres humanos, muestras humanas o datos humanos.

El Comité estima que el proyecto **cumple** los requisitos mencionados.

Se recuerda al investigador la obligación de presentar la memoria firmada de la investigación al CEIyBA a la finalización del proyecto/línea de investigación y que ésta debe ajustarse a la memoria descriptiva aprobada. Asimismo, que cualquier modificación relevante debe ser notificada al Comité y requerirá una nueva evaluación.

Madrid, a 25 de Julio de 2012

LA SECRETARIA

M^a Concepción Martín Arribas



ANEXO 5: INFORME DEL COMITÉ DE ÉTICA HOSPITAL UNIVERSITARIO SEVERO OCHA



D. Ricardo Díaz Abad, Secretario del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Severo Ochoa de Leganés (Madrid).

NOTIFICA:

Que el Estudio Observacional,
Título:

“Infecciones virales respiratorias y estudio de los factores asociados al desarrollo de sibilancias recurrentes en una cohorte de niños de la Comunidad de Madrid”

Ha sido valorada por este Comité la respuesta a las aclaraciones solicitadas en Acta 04/12 de 25 de abril de 2012 y finalmente evaluado y **APROBADO** por el CEIC en su reunión del día **30 de mayo de 2012**.

Éste Comité acepta que en esta área el estudio sea realizado por la **Dra. Cristina Calvo Rey** del Servicio de **Pediatría** del **Hospital Universitario Severo Ochoa**.

Lo que firmo en Leganés a 31 de mayo de 2012

A handwritten signature in blue ink is written over a circular stamp. The stamp contains the text 'SERVICIO MADRILEÑO DE LA SALUD', 'COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA', and 'HOSPITAL UNIVERSITARIO SEVERO OCHOA' around a central emblem.

Firmado.: Ricardo Díaz Abad

NOTA: Este documento no suple en ningún caso el certificado emitido por el CEIC de referencia que es el que legalmente debe exigirse para la realización de los estudios.

ANEXO 6: PUBLICACIONES

Model
ANPEDI-2143; No. of Pages 7

An Pediatr (Barc). 2016;xxx(xxx):xxx-xxxx

ARTICLE IN PRESS

anales de pediatría

www.analesdepediatria.org

ORIGINAL

Infecciones virales respiratorias en una cohorte de niños durante el primer año de vida y su papel en el desarrollo de sibilancias

Cristina Calvo^{a,*}, Isabel Aguado^a, María Luz García-García^a, Esther Ruiz-Chercoles^b, Eloisa Díaz-Martínez^c, Rosa María Albañil^d, Olga Campelo^e, Antonio Olivas^d, Luisa Muñoz-González^f, Francisco Pozo^g, Rosa Fernández-Arroyo^c, Adelaida Fernández-Rincón^h, Ana Calderón^g, Inmaculada Casas^g e Grupo de Estudio de Sibilancias Recurrentes^o

^a Servicio de Pediatría, Hospital Severo Ochoa, Leganés, Madrid, España
^b Centro de Salud María Jesús Hereza, Leganés, Madrid, España
^c Centro de Salud Jaime Vera, Leganés, Madrid, España
^d Centro de Salud Cuzco, Fuenlabrada, Madrid, España
^e Centro de Salud Leganés Norte, Leganés, Madrid, España
^f Centro de Salud María Ángeles Gómez López, Leganés, Madrid, España
^g Laboratorio de Gripe y Virus Respiratorios, Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

Recibido el 19 de mayo de 2016; aceptado el 2 de agosto de 2016

PALABRAS CLAVE

Infecciones respiratorias;
Infecciones virales;
Infecciones asintomáticas;
Rinovirus;
Sibilancias;
Lactantes

Resumen

Introducción: Las infecciones respiratorias virales que requieren hospitalización parecen conferir riesgo de desarrollar sibilancias recurrentes, pero existen pocos datos publicados en poblaciones no seleccionadas por tener factores de riesgo. Nuestro objetivo principal fue analizar si las infecciones respiratorias virales sintomáticas y asintomáticas, de diferente gravedad, durante el primer año de vida en una cohorte de recién nacidos, suponen un mayor riesgo de sibilancias recurrentes.

Pacientes y métodos: Se incluyeron 302 recién nacidos. Se recogió aspirado nasofaríngeo a los niños cuando presentaron una infección respiratoria y de forma periódica en los controles de salud (2, 4, 6 y 12 meses). Se estudiaron 16 virus respiratorios mediante reacción en cadena de polimerasa (PCR).

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: ccalvora@ono.com (C. Calvo).
^o Los miembros del Grupo de Estudio de Sibilancias Recurrentes se presentan en el Anexo 1.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2016.08.002>
 1695-4033/© 2016 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Cómo citar este artículo: Calvo C, et al. Infecciones virales respiratorias en una cohorte de niños durante el primer año de vida y su papel en el desarrollo de sibilancias. An Pediatr (Barc). 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2016.08.002>

*“Nuestra recompensa se encuentra en el esfuerzo y no en el resultado.
Un esfuerzo total es una victoria completa”*

Mahatma Gandhi

